



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Discipline ou spécialité : Radiophysique et Imagerie Médicale

Présentée et soutenue par Nadia Octave Elie-dit-cosaque

Le 28 Septembre 2015

**La radiothérapie adaptative et guidée par imagerie avec la technologie Cone-Beam CT :
mise en œuvre en vue du traitement de la prostate**

JURY

GIRAUD P.	PU-PH, HEGP, Paris	Rapporteur
NOEL A.	Physicien médical, CRAN, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy	Rapporteur
TEULET P.	Professeur, Université Paul Sabatier, Toulouse	Président
DELPON G.	Physicien médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain	Examineur
BERRY I.	PU-PH, CHU de Toulouse, Toulouse	Directrice
DUTHIL C.	Physicienne médicale, Clinique du Pont de Chaume, Montauban	Co-directrice
RIHANE Y.	Directeur général, Société Varian France, Buc	Invité

Ecole doctorale : Génie Electrique, Electronique, Télécommunications (GEET)

Unité de recherche : Laboratoire INSERM 825 – CHU Purpan, Pavillon Baudot

Remerciements

La section des remerciements est en général une section sous-estimée lors de la rédaction du manuscrit de thèse. Ne sous-estimant pas l'ampleur de la tâche, je m'y suis prise en avance pour n'oublier personne. Je présente déjà mes excuses à ceux que j'aurais malgré tout omis.

Mes premiers remerciements iront sans conteste au Professeur Isabelle Berry, ma directrice de thèse, dont la contribution à toutes les étapes de mon cheminement universitaire a permis l'aboutissement de ce travail de doctorat, depuis ma première inscription à l'université Paul Sabatier en 1997. Isabelle, je ne sais pas si vous vous en souviendrez mais je suis arrivée en physique médicale grâce à une question que je vous avais posée à la fin de votre cours de RMN. Vous m'aviez alors orientée vers Pierre Duthil qui a fini de me conforter dans le choix de ce métier. Je vous remercie profondément pour la confiance que vous m'avez accordée lors de l'encadrement de ce travail, pour vos compétences, vos qualités humaines et votre soutien indéfectible qui m'a permis d'arriver au bout de ce travail de thèse.

Ensuite je tiens à remercier particulièrement Pierre et Christine Duthil. D'abord Pierre, je suis devenue physicienne grâce à toi. Je le dis sans détour, c'est toi qui m'as donné le goût pour notre profession lors de ce premier stage en médecine nucléaire. Je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce temps passé à m'expliquer les bases; ton savoir et ton savoir-être ont fait toute la différence. Tes conseils avisés m'ont toujours été bénéfiques dans mes choix et ton aide extrêmement précieuse. Merci pour tout, tout simplement.

Christine : sans toi, il n'y aurait pas eu l'aboutissement de COR, et pas de thèse. Tu m'as donné les moyens de développer cette méthode. Ta contribution était sine qua non à la réalisation et à l'aboutissement de ce projet. Merci pour ta rigueur scientifique, tes interventions toujours pertinentes, le questionnement que tu me forçais à avoir, nos discussions, échanges par téléphone et par Skype, et surtout pour ton aide précieuse pour la correction du manuscrit. Et surtout merci pour ton amitié.

Aux membres du jury, je tiens à exprimer ma gratitude. D'abord aux rapporteurs, Philippe Giraud et Alain Noël. Je vous remercie d'avoir accepté la tâche de rapporter sur ce travail et de m'avoir donnée des conseils judicieux pour la finalisation du manuscrit et la préparation de la soutenance. Merci aux membres examinateurs Grégory Delpon et Philippe Teulet, le président du jury. Vos conseils avisés ont été contributifs pour la touche finale.

Je voudrais remercier également le personnel administratif, toutes ces mains efficaces qui œuvrent dans l'ombre : Marie Estruga particulièrement, ainsi que Marie-Christine Cardona et Christine Faivre.

Je voudrais remercier le Professeur Luc Beaulieu pour m'avoir accueillie dans le groupe de recherche de physique médicale de l'université Laval, et aussi Louis Archambault, ainsi que Luc Gingras. Mes remerciements vont également au Docteur William Foster qui a patiemment révisé tous les contours que j'avais réalisés à Québec, ainsi qu'au Docteur Philippe Dudouet à Montauban, et à Ghyslain Leclerc qui m'a réconciliée avec la programmation et enfin à toute l'équipe de physique médicale de l'Hôtel-Dieu de Québec. À un moment ou un autre je vous ai fait une requête concernant mon sujet et vous avez su y répondre. Merci à tous.

Un merci aussi à Mario Chrétien, chef du service de physique du CHU de Québec qui m'a donné les moyens de terminer ce travail dans des conditions financières favorables.

Un grand merci à Monsieur Youssef Rihane, directeur général de la compagnie Varian France pour sa confiance accordée en mes capacités, pour avoir accepté de participer au financement de mes recherches dès le début du projet et également de m'avoir fait l'honneur d'assister à ma soutenance. Merci aussi à Guillaume Scarpa, de Varian France pour les réponses à mes nombreuses questions concernant la technologie de l'OBI®.

Merci également aux différents organismes qui ont financé mes travaux : en premier lieu le Conseil Régional de la Martinique, la société Varian France, l'Association Française des Femmes Diplômées des Universités, l'Université Paul Sabatier ainsi que l'Université Laval.

Cette thèse aura été l'occasion de nombreuses rencontres et échanges fructueux avec d'autres étudiants, maintenant collègues. Je pense d'abord à Eric Bonenfant (Z'êtes qui vous?), merci pour ton amitié; à Dany Thériault, pour son soutien, ses efforts et sa patience lors de mon intégration à la culture québécoise ;-); à tous ceux dont l'énumération ici serait incomplète.

Ensuite viennent ces personnes qui ont eu un rôle-clé à un moment de ce travail depuis le stade embryonnaire jusqu'à la concrétisation du manuscrit, et qui sans même le savoir ont fait toute la différence, je pense spécialement à Caroline S. et à David E. Merci pour votre contribution essentielle, je le dis sans ambages : sans vous je n'y serais jamais arrivée.

Merci Jépi, pour les précieux conseils, les contacts...C'est aussi grâce à toi tout ça! J'espère que nous aurons l'occasion de travailler à nouveau ensemble.

Puis je tiens à remercier les amis de longue date ou plus récents, et les personnes qui me sont chères qui par leurs encouragements, aide et support, ont toujours répondu présents et n'ont jamais douté de moi. Je pense d'abord à Cynthia, merci ma fi (hein pour tous les milans!!!), les coups de fils qui durent des heures, tu sais comme tu m'es

spéciale »); merci à Mr et Mme Eloidin, merci Yann, supporter de la première heure, ma « marraine-de-guerre »; merci Bruno; merci Serge, tu resteras mon sauveur; merci Jacques pour tes bons soins; Gégé, Christian et Nicole Guitard qui m’ont accueillie à Toulouse alors que je débarquais fraîchement de mon île natale, on vous attend à Québec; Les Wintertons de Belberaud; mes amis de Toulouse, de France et de Navarre ; et toute « la gang de Québec ». Un gros merci à mes anciens collègues et amis de l’Hôpital Européen Georges Pompidou qui ont été les premiers confidents dans mon projet de reprendre mes études et de partir au Canada et surtout qui m’ont soutenue. Je pense à Samia, Cécilia, Robert, Marius, Dominique, le Professeur Martin Housset et l’équipe du service de radiothérapie.

À toi aussi, cher lecteur, je tiens à présenter de sincères remerciements pour te pencher sur ma prose. Si nous devions nous parler au moment où je rédige ces lignes, je te dirais (permets-moi de te tutoyer cher lecteur), que ce travail de doctorat a été une bataille de tous les fronts, mais avant tout une bataille avec moi-même.

Enfin, mes plus grands remerciements vont à ma famille. Merci d’abord à Marie-Claire et Max, mes parents de cœur dont la présence réconfortante et le soutien inconditionnel me sont essentiels. Est-ce que je vous ai dit suffisamment combien je vous suis reconnaissante? Que dire quand les mots sont insuffisants? Merci tout simplement. Merci Mamie et Audou, deux femmes exceptionnelles qui sont pour moi des modèles d’inspiration; merci Bop et Ingrid, de votre énergie communicative, pour nos échanges permanents, pour les super plans et surtout pour les plans foireux (on se souvient surtout de ceux-là, en tous cas moi je me souviens de ceux-là »), merci à David et Zélika. Merci à mes frères Raphaël et Rudy et leurs familles, zot ja sav! Zot an tchè mwen. Merci à mon frère Indrys de me rappeler les raisons pour lesquelles je suis et je reste debout.

Et pour finir, en reprenant à ma saveur une citation de Roberto Fonseca sur son album « Yo »...Pour tous ceux qui m'aiment et que j'ai oubliés, acceptez mes remerciements et mes plus plates excuses, et pour tous ceux qui ne m'aiment pas et que je n'ai pas oubliés, merci de me donner la force de grandir et l'assurance pour continuer.

Enfin, je n'aurais pas pu mener à bien cette énorme tâche sans les mots, l'aide, les épaules et les encouragements permanents de Xavier.

À toi mon cœur, mon roc, mon phare, ma cathédrale.

“Lorsque l'esprit des hommes te paraîtra étroit, dis-toi que la terre de Dieu est vaste, et vastes Ses mains et Son cœur. N'hésite jamais à t'éloigner, au-delà de toutes les mers, au-delà de toutes les frontières, de toutes les patries, de toutes les croyances.”

Léon l'Africain, Amin Maalouf

*“It matters not how strait the gate,
How charged with punishments the scroll,
I am the master of my fate:
I am the captain of my soul.”*

Invictus, William Ernest Henley

Table des matières

Remerciements	iii
Table des matières	ix
Liste des principales abréviations et symboles.....	xiii
Liste des tableaux.....	xvii
Liste des figures.....	xix
Introduction générale	23
Chapitre 1. Description et enjeux du traitement des cancers de la prostate par radiothérapie	29
1.1. Anatomie de la prostate et atteintes cancéreuses	31
1.2. Traitement du cancer de la prostate	32
1.3. Radiothérapie externe (RT) en vue du traitement du cancer de la prostate : de la planification à la délivrance du traitement.....	35
1.3.1 RT de la prostate, les volumes à traiter.....	35
1.3.2 RT de la prostate, les volumes sains environnants	40
1.4. Enjeux de la RT prostatique	41
1.4.1 Évolution du traitement du cancer de la prostate : du champ carré à la radiothérapie conformationnelle RTC-3D	42
1.4.2 Traitement par modulation d'intensité ou RCMI	44
1.4.2.1 Principe de la RCMI.....	45
1.4.2.2 Planification en RCMI.....	47
1.4.2.3 Délivrance du traitement	49
1.4.3 De la RCMI à la radiothérapie adaptative ou ART	51
1.4.3.1 Classifications des stratégies adaptatives	52

1.4.3.2	Avantages et inconvénients des stratégies d'ART online et offline ..53
1.4.3.3	Le meilleur des 2 mondes : les stratégies d'ART hybrides55
1.5.	Conclusion sur les méthodes de traitement en RT56
Chapitre 2.	Mobilité prostatique.....57
2.1.	Introduction59
2.2.	Mobilité de la prostate59
2.2.1	Origine de la mobilité de la prostate59
2.2.2	Évaluation des mouvements de la prostate et impact sur la radiothérapie 60
2.2.3	Détermination de la position de la prostate et méthode de contention prostatique62
2.2.4	Déformation de la prostate65
2.2.5	Erreurs et proposition d'un calcul de marge66
2.3.	Résultats.....67
2.4.	Conclusion70
Chapitre 3.	Description des différents équipements utilisés dans la mise en œuvre de l'IGRT et problématiques de l'imagerie CBCT73
3.1.	Introduction75
3.2.	Rappel sur l'imagerie Cone Beam CT.....77
3.3.	Description géométrique des appareils utilisant la technologie CBCT79
3.3.1	Appareils utilisant le MV-CBCT79
3.3.2	Appareils utilisant le kV-CBCT80
3.4.	Problématiques liées à l'imagerie CBCT82
3.4.1	Vitesse de rotation du gantry - Correspondance entre point focal de la source X et centre géométrique de l'imageur.....82
3.4.2	Limites du volume à imager84
3.4.3	Défauts liés au système d'imagerie et corrections apportées en vue de calculer la dose avec les images CBCT85
3.4.3.1	Définition de l'artefact en cuvette.....86
3.4.3.2	Méthodes de correction de l'artefact en cuvette88
3.5.	Caractérisations des déplacements mécaniques du système d'imagerie embarquée en mode acquisition volumique91

3.5.1	Description des tests et matériels utilisés	91
3.5.2	Méthodologie du calcul de la précision globale de l'OBI®	93
3.5.3	Résultats de la caractérisation mécanique	95
3.5.4	Discussion et conclusion sur la caractérisation mécanique	96
3.6.	Mesure de dose en technique CBCT	97
3.6.1	Pourquoi mesurer la dose délivrée lors d'un examen d'imagerie utilisé en radiothérapie?.....	97
3.6.2	Problématique et formalisme de la mesure de dose en mode CBCT.....	98
3.6.3	Mise en œuvre des mesures de doses kV CBCT à l'Hôtel-Dieu de Québec..	101
3.6.3.1	Matériels et méthodes.....	101
3.6.3.2	Recommandations de la compagnie Varian	102
3.6.4	Résultats.....	102
3.6.5	Conclusion sur la mesure de dose.....	102
3.7.	Conclusion.....	105

Chapitre 4. Vers une adaptation dosimétrique des plans de traitement en radiothérapie de prostate : Continuous Offline Replanning (COR) ou la planification continue offline 107

4.1.	Introduction	111
4.2.	Materials and Methods	113
4.2.1	Patient planning	113
4.2.2	The patient specific database of plans (DoP).....	114
4.2.3	Introducing Continuous Offline Replanning (COR)	115
4.2.4	Daily treatment plan selection	116
4.2.4.1	Multi-observer, manual selection study: COR_Hum	117
4.2.4.2	Prospective numerical method with anatomy-based algorithm: COR_Algo	118
4.2.4.3	Other selection processes to test the algorithm robustness: COR_Gold and COR_Ran	121
4.2.5	Metrics for dosimetric comparison of the different strategies	122
4.2.5.1	The Cumulative Composite Objectives Cost Function (CCOCF) ..	122

4.2.5.2	The PTV coverage	123
4.2.5.3	The Equivalent Uniform Dose (EUD)	123
4.2.6	Statistical analysis of the different strategies	124
4.3.	Results	125
4.3.1	Target volumes dosimetric comparison for the different strategies	126
4.3.2	OAR dosimetric comparison for the different strategies	131
4.3.2.1	Rectum	131
4.3.2.2	Bladder	132
4.3.2.3	Femoral heads	132
4.3.3	Statistical analysis	134
4.4.	Discussion.....	135
4.5.	Conclusion.....	138
4.6.	Acknowledgements	139
Chapitre 5.	Conclusion et travaux futurs.....	141
5.1.	Rétrospective de la thèse	144
5.2.	Recommandations et perspectives de travaux futurs.....	148
5.3.	Conclusion.....	152
Bibliographie.....		155
Annexes.....		173
Annexe A:	Détermination pratique de l'erreur de positionnement systématique et aléatoire en utilisant l'imagerie CBCT	175
Annexe B :	Détails de l'étude comparative de la fusion sur tissus osseux vs la fusion sur tissus mous	178
Annexe C:	Présentations orales et Posters	180
	<u>Présentations orales</u>	180
	<u>Posters</u>	181

Liste des principales abréviations et symboles

ART	: radiothérapie adaptative ou adaptive radiation therapy
BDP	: base de données de plans
CBCT	: tomographie à faisceau conique ou cone-beam computerized tomography
CBDI	: indice de dose pour le CBCT
CCOCF	: fonction de coût cumulative ou cumulative composite objective cost function
COCF	: fonction de coût ou composite objective cost function
COM	: centre de masse ou center of mass
COR	: planification continue offline ou continuous offline replanning
CT	: tomographie à rayons X ou computerized tomography
CTDI	: indice de dose CT ou CT dose index
CTV	: volume cible anatomo-clinique ou clinical target volume
DB	: base de données ou data base
DoP	: base de données de plans spécifique ou DB of plans
DIR	: deformable image registration ou logiciel de déformations de contours
DRR	: radiographie numérique reconstruite ou digitally reconstructed radiography
DS	: déviation standard
DVH	: histogramme dose volume ou dose volume histogram
EPID	: détecteur électronique d'image portale ou electronic portal image device
EUD	: dose équivalente uniforme ou equivalent uniform dose
FOV	: champ de vue ou field of view
GTV	: volume tumoral macroscopique ou gross tumor volume
ICRU	: commission internationale sur les unités pour les mesures de radiation ou international commission on radiation units and measurements

IGRT	: radiothérapie guidée par imagerie ou image-guided radiation therapy
IM	: marge interne ou internal margin
IMAT	: radiothérapie par modulation d'intensité par arc ou intensity modulated arc therapy
IMRT	: intensity modulated radiation therapy
IRM	: imagerie par résonance magnétique
ITV	: volume cible interne ou internal target volume
kV-CBCT	: kilovoltage cone beam computerized tomography ou CBCT réalisé avec un faisceau de rayons X de basse énergie
MC	: Monte Carlo
MLC	: collimateur multilame ou multileaf collimator
MOSFET	: metal-oxyde semi-conductor field effect transistor ou transistor à effet de champ à grille métal-oxyde
MRI	: magnetic resonance imaging ou imagerie par resonance magnétique
MV-CBCT	: megavoltage cone beam computerized tomography ou CBCT réalisé avec un faisceau de rayons X de haute énergie
OAR	: organe à risque ou organ at risk
OBI	: on-board imager ou imageur embarqué
PET	: positron emission tomography ou tomographie d'émission de positrons (TEP)
POI	: points d'intérêt ou point of interest
PSA	: antigène prostatique spécifique ou prostate-specific antigen
PTV	: volume cible prévisionnel ou planning target volume
PRV	: volume prévisionnel des organes à risque ou planning organs at risk volume
RCMI	: radiothérapie par modulation d'intensité
RTC-3D	: radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions ou 3D conformal radiotherapy
ROI	: region of interest ou région d'intérêt
R&V	: système de gestion et d'enregistrement automatisés des paramètres de traitement ou record and verify system

RT	: radiothérapie externe ou radiation therapy
SM	: marge de positionnement ou set-up margin
TLD	: détecteur à thermoluminescence ou thermoluminescent detector
TNM	: échelle de classification des cancers selon leur extension, T = Tumeur, N= Nœud lymphatique (ganglion), M= métastase
TPS	: treatment planning system ou système de planification de traitement
VMAT	: radiothérapie par modulation volumétrique ou volumetric modulated arc therapy

Liste des tableaux

TAB. 1.1- Tableau résumant les différents traitements en fonction de l'extension tumorale [6].....	34
TAB. 2.1 - Valeurs en mm des erreurs aléatoires, σ , des erreurs systématiques, Σ , et de la marge, m, calculée pour la population de patients.	68
TAB. 2.2 – Marges CTV-PTV calculées avec la formule de van Herk selon différents auteurs, modalités d'IGRT et méthodes de recalage ,TM = tissus mous, TO =tissus osseux, MF = marqueur fiduciaire (grain d'or ou transpondeur) [96].....	69
TAB. 3.1 - Résultats de la caractérisation mécanique de l'OBI®	96
TAB. 4.1- Main targets and critical structures dosimetric constraints for IMRT treatment planning.	114
TAB. 4.2 - Information on the different treatment strategies and acronyms used.	125
TAB. 4.3 - Plans CCOCF values at the 19th fraction for the 5 patients.....	126
TAB. 4.4 - Main values for rectum and bladder volumes receiving 40 Gy in percentage for each strategy.....	133
TAB. 4.5 - p-values from Friedman tests comparison between COR_Algo strategy and the 5 other COR strategies with 4 different variables. The critical level is set at 0.0033 with the Bonferroni correction.....	134

Liste des figures

FIG. 1.1- Schéma en vue sagittale de la prostate et des organes au contact de la glande. [5].....	31
FIG. 1.2- Définition des volumes selon le rapport ICRU 62 : GTV, CTV, PTV et volume traité.	38
FIG. 1.3 - Représentation schématique des relations entre les différents volumes de traitement selon le scénario clinique. [12]	40
FIG. 1.4- Collimateur multilame : accessoire composé de bancs de lames opposées en tungstène, épousant la forme de l'organe à irradier.	43
FIG. 1.5- Champ d'irradiation de forme complexe possible avec un collimateur multilame (MLC)	44
FIG. 1.6- Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation homogène à gauche et modulé à droite. [26].....	46
FIG. 1.7- Planification directe et planification inverse. [26]	48
FIG. 1.8- Distributions de dose dans les plans axial et sagittal pour différentes modalités de traitement. Le plan VMAT 1x est composé d'1 arc de 360° et le plan VMAT 2x d'1 arc de 360° et de 2 arcs de 100°. Figure tirée de Wolff et al. [48] .	51
FIG. 2.1- Référentiel spatial pour repérage dans l'espace (avec référentiel du TPS Pinnacle). [72].....	60
FIG. 2.2- Coupes transverses passant par la prostate et fusionnées avec le CT de planification montrant la mobilité prostatique en fonction de la réplétion rectale,	

sur le CT en a et sur 3 CBCT en b (2ème semaine), c (4ème semaine) et d (8ème semaine).	63
FIG. 2.3 - Minima et maxima des écarts relatifs des fusions réalisées avec grains d'or (MM), sur marqueurs osseux (TO) et sur tissus mous (TM).	70
FIG. 3.1 - Principales caractéristiques des modalités CT vs CBCT (Avec la permission de D. Jaffray [106])	78
FIG. 3.2 - Accélérateur ONCOR Expression de Siemens	80
FIG. 3.3 - Solutions des sociétés Elekta à gauche avec le XVI et Varian à droite avec l'OBI®	81
FIG. 3.4 - Variation de la vitesse angulaire du bras (en haut) et de la position du centre de l'imageur (en bas) en fonction de l'angle de rotation. [111]	84
FIG. 3.5 - Schéma montrant le décalage du détecteur kVD pour la réalisation des CBCT en mode full-fan en (a) et half-fan en (b). [114]	85
FIG. 3.6 - Démonstration de l'effet de l'artefact en cuvette, à gauche les images sur objet-test, à droite les images cliniques. [108]	88
FIG. 3.7 - Réduction de l'artefact en cuvette par la méthode de Petit et al. [117]	90
FIG. 3.8 - Profil tracé dans une zone de contraste homogène avec et sans correction de diffusé avec Monte Carlo (MC). [122].....	91
FIG. 3.9 - Etapes d'utilisation de l'OBI en vue du repositionnement automatique d'un patient	92
FIG. 3.10 - Photo du fantôme Marker Block® positionné sur la table de traitement	93
FIG. 3.11 - Capture d'écran du logiciel de fusion de l'OBI® lors d'un repositionnement automatique.	94

FIG. 3.12 - Photo du matériel utilisé pour la mesure du $CBDI_w$	102
FIG. 4.1 - Methodology for the plan database generation. The CT plan (in blue) as well as each CBCT-based re-optimized plan (in green) are calculated on the subsequent datasets.....	116
FIG. 4.2 - Screenshot of TPS for treatment plan selection by human observers' method. On the right, are displayed the corresponding datasets. In this case the CBCT1 is tested with the planning CT contours.	118
FIG. 4.3 - Graphical representation of the points positioning taken on the 3 axes for calculations of anatomical distances used in the selection algorithm. The red sphere stands for a prostate, the light yellow volume for the PTV, and the green zone with dotted line, the 95% isodose volume. Only the points on the isodose volume are presented here.	120
FIG. 4.4 - Geometrical formalism of COR_Algo selection process for Eq. (4.1)	121
FIG. 4.5 - CCOCF values for the different strategies for patients A and B, the error bars for the human selection are 2 standard deviations.....	128
FIG. 4.6 - CCOCF values for the different strategies for patients C and D, the error bars for the human selection are 2 standard deviations.....	129
FIG. 4.7 - CCOCF values for patient E, the error bars for the human selection are 2 standard deviations.	130
FIG. 4.8 - Box plots for $PTV_V(95\%)$ for all strategies and all patients, for reference, the CT planning value is also given. p-values are given with COR_Gold as a reference.....	131
FIG. 4.9 - Box plots for rectum volumes receiving 40Gy for the different strategies for all patients. 25th/75th percentile, median, mean, minimal and maximal values are presented.	132

FIG. 4.10- Box plots for bladder volumes receiving 40Gy for the different strategies for all patients. 25th/75th percentile, median, mean, minimal and maximal values are presented.....133

Introduction générale

Durant les dernières décennies, la radiothérapie a vu l'émergence de nombreuses techniques permettant une meilleure prise en charge des patients atteints de cancers. Le traitement du cancer de la prostate, malgré les avancées majeures dont il bénéficie demeure un enjeu de santé publique. Cette pathologie est la plus fréquente chez les hommes. En Amérique du Nord, en 2011, environ 266000 cas ont été diagnostiqués [1], [2]; en France, les chiffres communiqués par l'Institut de veille sanitaire parlent de 71220 cas [3]. Depuis l'introduction du dépistage par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate ou PSA, la majorité des cas sont diagnostiqués à un stade précoce, ce qui contribue à augmenter le nombre de patients traités d'où une pression croissante sur les systèmes de santé.

L'une des innovations techniques les plus marquantes des dernières années dans la prise en charge des patients atteints de cancer est la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI ou IMRT pour Intensity-Modulated Radiation Therapy). Cette technique permet de délivrer une dose conformationnelle épousant la forme de l'organe cible tout en épargnant les tissus sains environnants ou organes à risque (OAR) et ce même avec des formes de tumeur complexes de type convexe ou concave. La RCMI est donc une solution de choix pour le cancer de la prostate dans lequel on veut irradier la glande à une forte dose en évitant de délivrer de la dose inutilement au rectum, à la vessie, aux têtes fémorales et autres OAR.

Le principe de la radiothérapie de la prostate est de délivrer de façon quotidienne et dans une géométrie précise la plus reproductible possible, une dose de rayonnement à la prostate et ce pendant 38 à 40 jours selon la dose prescrite par le radiothérapeute.

Cette dose est planifiée et calculée à partir des informations anatomiques du patient, acquises lors d'un examen de tomographie (CT) qui est réalisé quelques jours avant le début du traitement du patient. Ainsi la réalisation du plan de traitement qui sera délivré pendant toutes les fractions est basée sur l'anatomie d'un jour fixe. Or le jour du traitement, et ce malgré les efforts qui sont faits pour repositionner fidèlement le patient selon la position du jour du CT et les protocoles de nutrition préconisés, le patient n'a pas exactement les mêmes volumes et la même disposition relative des organes chaque jour de traitement. La prostate et les organes environnants ne sont pas localisés exactement comme lors du CT de planification sur lequel est basée toute la balistique. Ces modifications de position, de volume et de forme ont un impact direct en compromettant la précision du dépôt de dose et donc le taux de guérison du patient, augmentant ainsi le taux de complication. À l'heure actuelle, avec la place grandissante prise par les technologies d'imagerie volumique au cours de la radiothérapie et ce dans la salle de traitement, il est maintenant possible de suivre et de quantifier ces modifications de volumes. L'adjonction d'équipements d'imagerie sur les accélérateurs de dernière génération permet entre autres la réalisation d'examens de tomographie à faisceau conique ou cone-beam CT (CBCT). De plus en plus souvent ces examens sont réalisés lors de chaque fraction quotidienne. Ces images sont surtout utilisées pour repositionner le patient, mais elles peuvent également servir au suivi des volumes traités. En effet, comme expliqué plus haut, on sait que des modifications de volumes et de positions des organes cibles interviennent entre le moment où les premières images du patient sont acquises pour la planification jusqu'à la fin de son traitement. L'acquisition d'images en cours de traitement en vue de leur utilisation lors de la radiothérapie est connue sous le vocable de radiothérapie guidée par imagerie ou image-guided radiation therapy (IGRT). Ces images peuvent aussi servir à adapter les plans dosimétriques aux volumes traités, on parle alors de radiothérapie adaptative (ART ou

adaptive radiation therapy) [4]. Cette dernière utilisation est très récente et ouvre la voie à une radiothérapie hautement personnalisée qui suscite de nombreuses interrogations quant aux méthodologies à adopter.

L'objectif de ces travaux est d'étudier pour la localisation prostatique, comment utiliser la technologie CBCT dans une optique d'adaptation des plans de traitement aux modifications de volumes de la prostate et de proposer une méthodologie originale, applicable en routine clinique, peu coûteuse ni trop lourde sur le processus global de traitement et de l'évaluer par rapport aux autres solutions proposées par ailleurs.

Ce travail s'inscrit donc dans le cadre de l'IGRT. La première partie du document sera consacrée à la description des thérapeutiques actuelles pour le cancer de la prostate ainsi que la description des systèmes d'imagerie dont on parle, puis la méthodologie proposée sera présentée ainsi que la comparaison avec les autres méthodes classiques, l'analyse statistique des résultats sera abordée également. Enfin, nous terminerons par un élargissement des conclusions vers des méthodes de traitement prometteuses avec notamment l'apport des premiers algorithmes de déformations anatomiques.

La structure générale du document est la suivante :

Dans le premier chapitre, l'ensemble des thérapeutiques envisagées pour le cancer de la prostate est abordé ainsi que les enjeux et problématiques qui s'y rattachent.

Dans le deuxième chapitre sont détaillées les problématiques liées au traitement de la prostate, et la question de la mobilité prostatique sera abordée.

Le troisième chapitre présente les différentes technologies utilisées en IGRT.

Dans le quatrième chapitre, la méthodologie de replanification continue hors ligne ou COR pour Continuous Offline Replaning est présentée et analysée.

Et enfin le cinquième chapitre conclut le document avec les perspectives de développements possibles.

Chapitre 1. Description et enjeux du traitement des cancers de la prostate par radiothérapie

Ce chapitre décrit l'arsenal thérapeutique en cancérologie pour les patients atteints de cancer de la prostate. Il ne constitue pas une liste exhaustive de toutes les techniques en cours mais plutôt une présentation des principales solutions avec leurs problématiques respectives.

L'emphase sera mise sur la radiothérapie conformationnelle et la RCMI.

1.1. Anatomie de la prostate et atteintes cancéreuses

La prostate est une glande unique de l'appareil reproducteur masculin, de la taille et de la forme d'une châtaigne, située dans le petit bassin. Elle mesure en moyenne 3 cm de haut, 4 cm de large et 2 cm de profondeur chez un adulte jeune. Elle pèse alors 20 à 25 grammes.

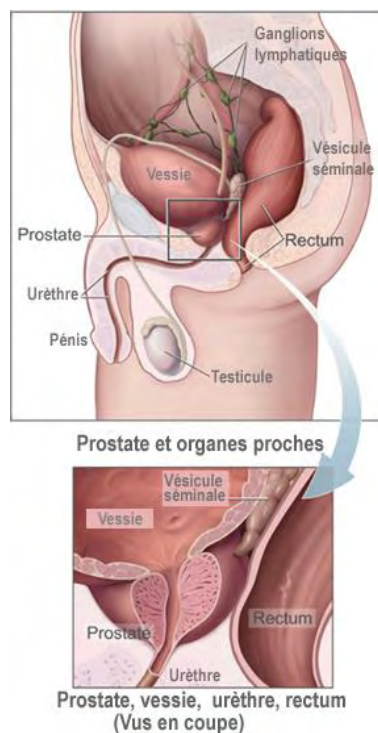


FIG. 1.1- Schéma en vue sagittale de la prostate et des organes au contact de la glande. [5]

Sur une vue sagittale médiane telle que la **FIG. 1.1**, la prostate est en contact avec le rectum en arrière (d'où la possibilité de l'examiner lors du toucher rectal), la symphyse pubienne en avant, la vessie et les vésicules séminales en haut et entoure l'urètre sur 3 à 4 cm. La prostate est fixée au col vésical par sa base et rattachée au plancher pelvien par son apex. Cette glande, lors du processus de vieillissement, peut être affectée par le cancer lorsque des cellules de la glande se reproduisent de façon anarchique et incontrôlée provoquant le développement d'une masse tumorale. Ceci aboutit au dysfonctionnement de la glande et à une perturbation des organes l'entourant d'où les premiers symptômes de la maladie. Ces cellules d'abord contenues dans la capsule prostatique peuvent ensuite migrer hors de la prostate vers d'autres organes du corps (les os ou les ganglions lymphatiques, et plus tardivement vers les poumons et le foie) en formant des métastases. Dans 90% des cas les cancers sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire qu'ils proviennent du tissu de revêtement de la prostate. C'est une maladie affectant préférentiellement les hommes de plus de 50 ans et qui présente une évolution lente.

Enfin, le cancer de la prostate est à différencier de l'hypertrophie bénigne de la prostate qui comme son nom l'indique est une affection bénigne.

1.2. Traitement du cancer de la prostate

Les options de traitement varient selon l'extension tumorale, le risque de récurrence, l'âge du malade, son taux de PSA, ses troubles urinaires éventuels.

Les principales modalités de prise en charge des cancers de la prostate sont [6] :

- la chirurgie,
- la radiothérapie (radiothérapie externe et radiothérapie interne ou curiethérapie),

- la surveillance active (consiste en une surveillance de l'évolution de la maladie sans intervention médicale),
- l'hormonothérapie,
- la chimiothérapie, plus rarement, peut également être utilisée,
- d'autres techniques moins répandues, sont également proposées : le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité, la cryothérapie et la photothérapie dynamique.

Le tableau **TAB. 1.1** résume les choix thérapeutiques offerts en fonction du stade de la maladie. Il faut noter que ce sont de grandes lignes qui sont présentées ici et que ce tableau ne saurait se substituer à un avis médical.

Les traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Ils peuvent avoir pour objectif, selon les cas :

- de supprimer la tumeur ou les métastases ;
- de réduire le risque de récurrence ;
- de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ;
- de traiter les symptômes de la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

Le choix et l'enchaînement des traitements dépendent notamment de l'étendue du cancer au moment du diagnostic. Pour l'évaluer, sont prises en compte :

- la taille de la tumeur ;
- l'atteinte ou non par des cellules cancéreuses des ganglions lymphatiques voisins ;
- la présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps.

<u>Étendue de la maladie au moment du diagnostic</u>		<u>Possibilités de traitement</u>
<i>Cancers localisés</i>	à faible risque	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie (prostatectomie radicale) +/- curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie adjuvantes • Radiothérapie externe • Curiethérapie +/- hormonothérapie néoadjuvante • Surveillance active
	à risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie (prostatectomie radicale) avec curage ganglionnaire +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie adjuvantes • Radiothérapie externe • Radiothérapie externe + surdosage en curiethérapie • Curiethérapie seule • +/- hormonothérapie courte (6 mois) avec option radiothérapie
	à haut risque	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie (3 ans) + radiothérapie externe +/- surdosage curiethérapie • Prostatectomie radicale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires, précédée d'un curage ganglionnaire, +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie
<i>Cancers localement avancés</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie (3 ans) + radiothérapie externe +/- surdosage curiethérapie • autres possibilités : prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires, précédée d'un curage ganglionnaire, +/- radiothérapie et/ou hormonothérapie
<i>Cancers avec atteintes des ganglions voisins</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie de longue durée • Hormonothérapie + radiothérapie • autres possibilités : prostatectomie radicale, radiothérapie externe, abstention-surveillance
<i>Cancers métastatiques</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie de longue durée • autres possibilités : abstention-surveillance, radiothérapie palliative/antalgique, chimiothérapie, traitement par biphosphonates

TAB. 1.1- Tableau résumant les différents traitements en fonction de l'extension tumorale [6]

Dans le reste de cet exposé, l'accent sera seulement mis sur la radiothérapie externe qui constitue le sujet principal de ce travail de thèse.

1.3. Radiothérapie externe (RT) en vue du traitement du cancer de la prostate : de la planification à la délivrance du traitement

Une radiothérapie est constituée schématiquement de 2 étapes consécutives, la planification puis la délivrance du traitement. Lors de la planification, la première étape consiste à acquérir les données anatomiques du patient, la deuxième étape est le choix de la méthode et de la géométrie d'irradiation, suivies par le calcul de la dose à l'aide de logiciels informatiques dédiés, appelés système de planification (TPS). La visualisation des organes et leur délinéation constituent une étape essentielle dans l'élaboration du plan de traitement. En effet, le logiciel base tous les calculs de dose sur ces contours. Le plan de traitement sera ensuite délivré à chaque séance, lors d'une fraction quotidienne d'irradiation.

1.3.1 RT de la prostate, les volumes à traiter

La radiothérapie moderne répond à des normes et recommandations énoncées par l'International Commission on Radiation Units (ICRU) dans ses rapports. Pour les besoins de l'exposé, seuls les rapports n^{os} 29, 50 et son supplément 62, 71 et 83 seront

évoqués pour ce travail ([7]-[8]) car ils se concentrent particulièrement sur la radiothérapie externe. Ces normes servent à assurer l'homogénéité des pratiques au sein d'un même département mais aussi, elles servent à un niveau national et international à faciliter les échanges et harmoniser les bonnes pratiques en radiothérapie. L'ICRU assure une dénomination commune des volumes traités dans tous les centres administrant de la RT. Elle introduit également la nécessité d'appliquer des marges sur les volumes à traiter ainsi que sur les organes sains environnants afin de tenir compte des différentes incertitudes introduites durant le traitement et pour assurer une couverture de dose acceptable pour le contrôle tumoral.

Une brève évolution des concepts et notions introduits dans ces rapports est présentée ici. Pour plus de détails, le lecteur se rapportera aux références précitées.

Le rapport 29, publié en 1978 et pionnier de ces recommandations, jette les bases de la radiothérapie moderne, notamment en établissant la distinction entre volume cible et volume tumoral. Il établit également que la dose délivrée doit être spécifiée à l'intersection des axes des faisceaux de traitement, dans une région de dose homogène.

15 ans après la parution du rapport 29, le rapport 50 en 1983 puis son supplément le rapport 62 en 1999 viennent définitivement solidifier les recommandations émises précédemment et normalisent la nomenclature utilisée couramment de nos jours. Entre autres, les concepts de GTV, CTV, ITV, PTV, OAR, PRV (voir définitions ci-après) ainsi que les marges qui en découlent sont introduits. La spécification de la dose à un point de référence (le fameux point ICRU !) et la documentation dans le dossier du patient, des doses minimale et maximale reçues par le volume cible est également préconisée. Le rapport 71 émis en 2004, redéfinit les volumes de traitement y ajoutant des notions de classification selon l'extension de la maladie avec l'échelle TNM (Tumeur, Ganglion/Adénopathie, Métastase). Enfin, l'évolution des techniques de traitement portée particulièrement par la radiothérapie par modulation d'intensité ou

RCMI et aussi par la place grandissante de l'imagerie a abouti à la parution du rapport 83 en 2010. Ce rapport constitue une refonte des concepts introduits précédemment et s'adresse spécialement aux problématiques de la RCMI, technique qui est vue plus en détails à la section 1.4.2.

La **FIG. 1.2** schématise de manière générale les différents volumes introduits par l'ICRU. Cette figure offre une revue synthétique des principales définitions. Parmi les auteurs ayant publié sur ces concepts, nous citerons Chavaudra et al. [9], Burnet et al. [10]. Les définitions sont les suivantes :

- GTV (Gross Tumor Volume) ou volume tumoral macroscopique : constitué de la masse tumorale visible, palpable à l'examen clinique ou à l'imagerie, et où la présence de cellules cancéreuses a été démontrée. Ce volume doit recevoir une dose radicale.
- CTV (Clinical Target Volume) ou volume cible clinique : c'est un concept anatomo-clinique. Ce volume est constitué du GTV additionné de l'extension microscopique de la tumeur c'est-à-dire des zones suspectées d'être envahies par des cellules tumorales. Cette marge est calculée sur la probabilité de présence de cellules tumorales. Dans le cas du travail présenté dans cette thèse, CTV et GTV sont identiques et représentent la prostate.
- PTV (Planning Target Volume) ou volume cible prévisionnel : c'est un concept géométrique. Ce volume regroupe le CTV plus une marge additionnelle tenant compte des différentes incertitudes inhérentes au traitement afin de s'assurer que la dose prescrite est effectivement délivrée au CTV. Ces incertitudes sont de diverses origines : erreurs de positionnement du patient sur la table de traitement, variations de volume et de forme du GTV mais aussi imprécision et dérive des paramètres géométriques et dosimétriques des appareils de traitement.

On les regroupe sous la forme de 2 marges distinctes : la marge interne ou IM (Internal Margin) globalement pour les modifications de taille et de forme des organes et la SM (Set-up Margin), marge tenant compte principalement des incertitudes mécaniques du traitement et des erreurs de positionnement. Ces 2 marges additionnées au CTV donnent le PTV.

- PRV (Planning organs at Risk Volume), analogue du PTV mais cette fois pour les organes à risque (OAR), c'est le volume prévisionnel des OAR. Il représente le volume résultant de l'ajout d'une marge de sécurité autour d'un OAR. C'est par exemple le cas de la moelle épinière pour les traitements de cancers de la tête et du cou. Pour ce qui est du traitement de la prostate, on rajoute une marge autour du rectum pour obtenir un PRV. Ce PRV pour le rectum sert à prendre en compte les variations de volume absolu et relatif de cet organe et est également utile lors de l'étape d'optimisation du plan de calcul.

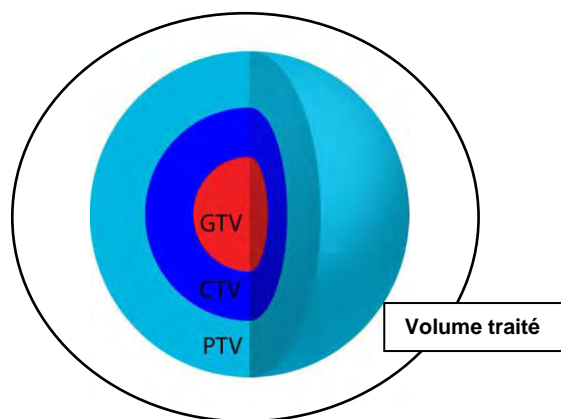


FIG. 1.2- Définition des volumes selon le rapport ICRU 62 : GTV, CTV, PTV et volume traité.

À ces volumes, il faut rajouter :

- Le volume traité (Treated volume) : volume recevant une dose d'irradiation considérée comme suffisante pour le traitement ou la palliation. C'est le volume

contenu dans l'isodose correspondant à la dose minimale requise assurant une bonne couverture dosimétrique. L'isodose souvent choisie est celle représentant 95% de la dose de prescription.

- Le volume irradié (Irradiated volume) : volume de tissus recevant une dose considérée comme significative par rapport à la tolérance des tissus sains.

Cependant il est à noter que l'ICRU ne donne pas d'indication numérique des marges IM et SM, celles-ci doivent être évaluées et calculées pour chaque localisation au sein de chaque département. Un collège d'experts du British Institute of Radiology propose dans un rapport, une méthodologie de calcul de ces marges pour chaque localisation [11]. De même, comme le représente la **FIG. 1.3**, le modèle des marges à appliquer présenté dans les rapports doit être adapté à la situation clinique du patient et un compromis doit être trouvé pour le plus grand bénéfice du patient. Par exemple dans le scénario A, la marge interne et la marge de positionnement peuvent être rajoutées par simple addition, alors que dans le scénario B, l'addition des 2 marges conduirait à un PTV trop volumineux et compromettrait la tolérance d'un OAR voisin, dans ce cas-ci, la combinaison quadratique des 2 marges sera utilisée. De même dans le scénario C, les marges peuvent être diminuées drastiquement pour protéger un OAR.

Il faut également rajouter que ces marges ne sont pas isotropes mais qu'elles sont déterminées pour chaque axe supéro-inférieur, antéro-postérieur et droite-gauche. Il est donc nécessaire de prêter attention à la construction de ces marges dans le TPS car on peut arriver à surestimer considérablement le PTV si on applique un calcul 3D.

Aussi, de manière générale, l'ICRU dans ses rapports initiaux recommande d'homogénéiser le plus possible la dose à l'intérieur du PTV. La planification doit délivrer une dose au PTV comprise entre 95% et 107% de la dose prescrite. On verra

dans les sections suivantes que pour d'autres techniques et notamment la RCMI ces principes ne sont plus valables en l'état mais doivent être adaptés.

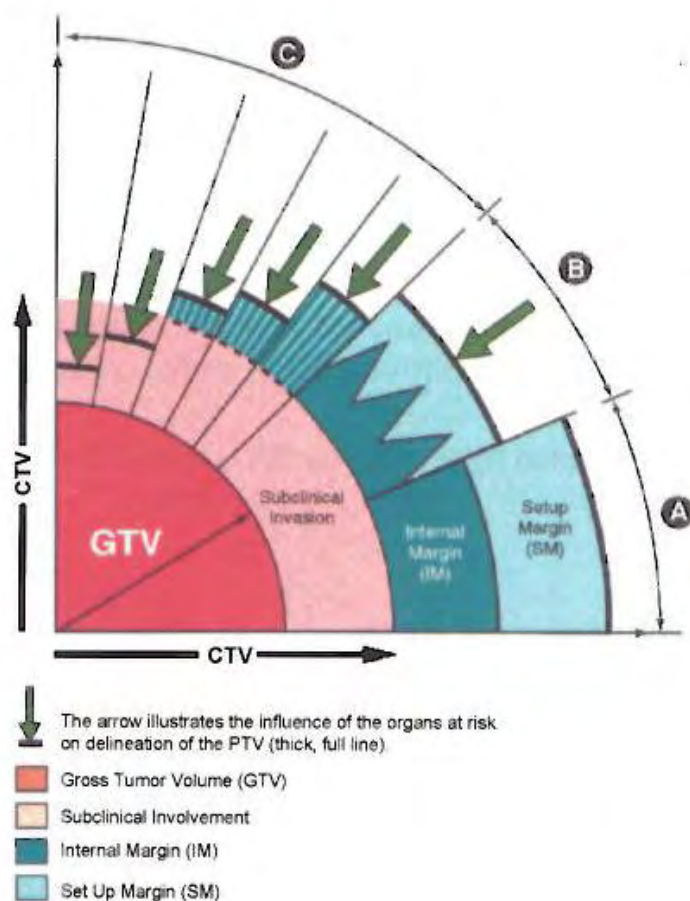


FIG. 1.3 - Représentation schématique des relations entre les différents volumes de traitement selon le scénario clinique. [12]

1.3.2 RT de la prostate, les volumes sains environnants

Les OAR sont des tissus sains dont la sensibilité à l'irradiation doit être prise en compte lors de la planification de traitement et peut conduire à modifier la prescription du plan de traitement. Comme vu précédemment, la prostate est un organe qui établit des

rapports de contacts avec de nombreux organes ; parmi ceux-ci on peut citer : le rectum, le canal anal, la vessie, l'urètre, le bulbe pénien. On doit aussi prendre en compte des organes distants qu'il faut traverser pour déposer la dose à l'organe, comme par exemple la peau, les muqueuses, l'intestin grêle et les têtes fémorales. Il est à noter que les organes à risque ne sont pas forcément des organes critiques.

1.4. Enjeux de la RT prostatique

Le but de la radiothérapie dans le cadre du traitement du cancer de la prostate est de délivrer une haute dose de rayons à la prostate tout en évitant d'irradier à haute dose le rectum, la vessie, les têtes fémorales, l'intestin grêle, et le bulbe pénien. Cependant vu le faible volume prostatique et la proximité des OAR environnants, il est inévitable de déposer de la dose dans ces volumes sains. Les effets des rayonnements sur les organes sains sont des effets indésirables que l'on cherche à réduire. Les effets indésirables connus et le plus souvent rencontrés regroupent :

- pour la vessie : de l'inconfort urinaire pouvant aller jusqu'à l'inflammation de la vessie et de l'urètre ou cystite,
- pour le rectum : de l'inconfort, de la diarrhée pouvant aller jusqu'à l'inflammation du rectum ou rectite.
- pour le bulbe pénien : une impuissance peut se développer dans les suites du traitement (50% des hommes éprouvent des dysfonctions érectiles dans les 5 années suivant leur traitement).

Ces effets indésirables ont un impact direct sur la qualité de vie du patient et sur la réussite du traitement, il est donc nécessaire de maintenir les doses aux organes sains le

plus bas possible. Cette problématique doit être abordée à travers un compromis entre les doses de tolérance des OAR et la dose nécessaire à délivrer à la prostate pour un contrôle tumoral. Si ce compromis est accessible et facilement envisageable pour une cible fixe, lorsque le volume à traiter est mobile comme dans le cas de la prostate, la problématique est plus compliquée.

1.4.1 Évolution du traitement du cancer de la prostate : du champ carré à la radiothérapie conformationnelle RTC-3D

Jusque dans les années 90 et avant l'utilisation classique des TPS 3D en radiothérapie, le traitement de la prostate était réalisé en utilisant des champs de traitement de forme carrée. Avec la radiothérapie conventionnelle de champs carrés, un grand volume de tissus sains était compris dans le volume traité et de ce fait, il était difficile de délivrer des doses supérieures à 65-70 Gy nécessaire pour l'éradication de la tumeur. Cette radiothérapie occasionnait donc des complications essentiellement digestives et urinaires.

Ainsi, l'avènement de la RTC-3D constitue une avancée technologique permettant de chercher la meilleure adaptation de la forme d'une isodose de référence de valeur élevée autour de l'organe cible à traiter [13]. Le plan de traitement élaboré contient cette isodose de référence qui épouse le plus fidèlement la forme de la prostate (après prise en compte des différentes marges) tout en permettant de délivrer une dose faible au rectum et à la vessie. Cela est possible par l'utilisation en amont de modalités d'imagerie telles que le CT et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour localiser et délimiter avec précision les différents volumes. Et pour ce qui est du traitement plus en aval, la

conformation des faisceaux à la forme des organes est assurée par la généralisation de l'utilisation du collimateur multilame (MLC) comme présenté sur la **FIG. 1.4**.

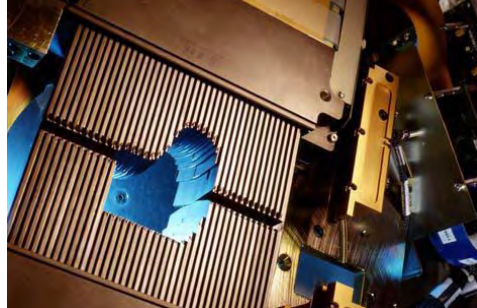


FIG. 1.4- Collimateur multilame : accessoire composé de bancs de lames opposées en tungstène, épousant la forme de l'organe à irradier.

La **FIG. 1.5** schématise un champ d'irradiation prêt à être délivré, les lames du MLC définissent au niveau de la tête de l'accélérateur un champ complexe fidèle à la forme de l'organe à irradier.

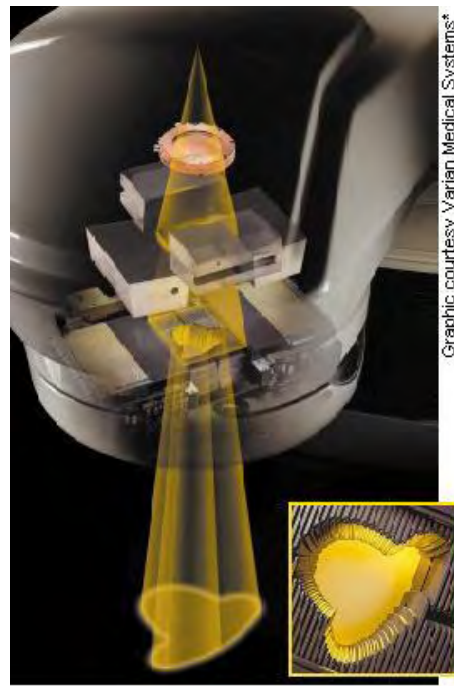


FIG. 1.5- Champ d'irradiation de forme complexe possible avec un collimateur multilame (MLC)

1.4.2 Traitement par modulation d'intensité ou RCMI

L'utilisation de la RCMI représente une avancée en RTC-3D et un outil supplémentaire de l'arsenal thérapeutique de traitement du cancer de la prostate. Cette technique est quasiment devenue un standard dans les centres de radiothérapie et l'ICRU a édité un rapport énonçant des recommandations pour encadrer la technique [8].

L'une des raisons qui font du traitement de la prostate un problème délicat vient du fait du contact direct entre le volume cible avec les OAR comme le rectum, la vessie, ou le bulbe pénien, comme on le voit à la **FIG. 1.1**. Les différentes structures sont en contact l'une de l'autre et délivrer une dose élevée à la prostate tout en maintenant une dose faible aux OAR se révèle être une vraie problématique. La RCMI par la possibilité d'établir des gradients de dose élevée sur un faible volume est une technique de choix

pour le traitement des cancers de la prostate. En Amérique du Nord, le nombre de patients traités par RCMI pour des cancers prostatiques est passé de 9 à 93% entre 2001 et 2007 et l'abondance de références bibliographiques à ce sujet confirme la généralisation de la technique pour cette localisation tumorale. Dès le début des années 2000, Zelefsky et al. [14] a montré qu'il est possible de nettement améliorer la couverture dosimétrique du CTV par la dose de prescription et de réduire les volumes de rectum et de vessie irradiés à haute dose, par rapport à une technique d'irradiation conventionnelle 3D, faisant de la RCMI leur technique de traitement en routine pour les cancers localisés [15]. De nombreuses équipes ont communiqué sur leurs expériences cliniques [16]–[19], pour ne citer que quelques-unes. Des publications synthétisant l'apport de la technique selon différentes localisations ont été proposées et parmi les plus récentes citons celles de Cahlon et al. [20], de Staffurth et al. [21], ainsi que de Jacobs et al. [22]. Ces publications confirment l'apport indéniable de la RCMI au traitement du cancer de la prostate, qui en réduisant la dose reçue par le rectum, permet de délivrer des doses élevées à la prostate allant jusqu'à 86.4 Gy (48 fractions de 1.8 Gy) comme le rapporte Cahlon et al. [23]. L'impact économique de la technique a également fait l'objet d'une étude par Jacobs et al. [24].

1.4.2.1 Principe de la RCMI

Pour mieux expliquer le principe de la RCMI, revenons sur la radiothérapie conformationnelle ou RTC-3D. Dans un faisceau ouvert de traitement en RTC-3D (sans filtre ou compensateur), la fluence photonique dans un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau est globalement homogène. En RCMI, la fluence photonique est modifiée spatialement pour avantager la délivrance de dose dans certaines zones à traiter. La

FIG. 1.6 est une représentation tridimensionnelle d'un champ d'irradiation homogène à gauche et d'un champ modulé en intensité à droite.

En RCMI, comme le souligne Das [25], on parle de distribution de dose sous forme numérique plutôt qu'analogique comme c'est le cas en RTC-3D. En effet, chaque faisceau est divisé en éléments appelés *beamlets* auxquels est associé un numéro. Les beamlets de même intensité sont regroupés en segments et c'est la superposition des segments d'un même faisceau qui aboutit à la distribution de dose recherchée.

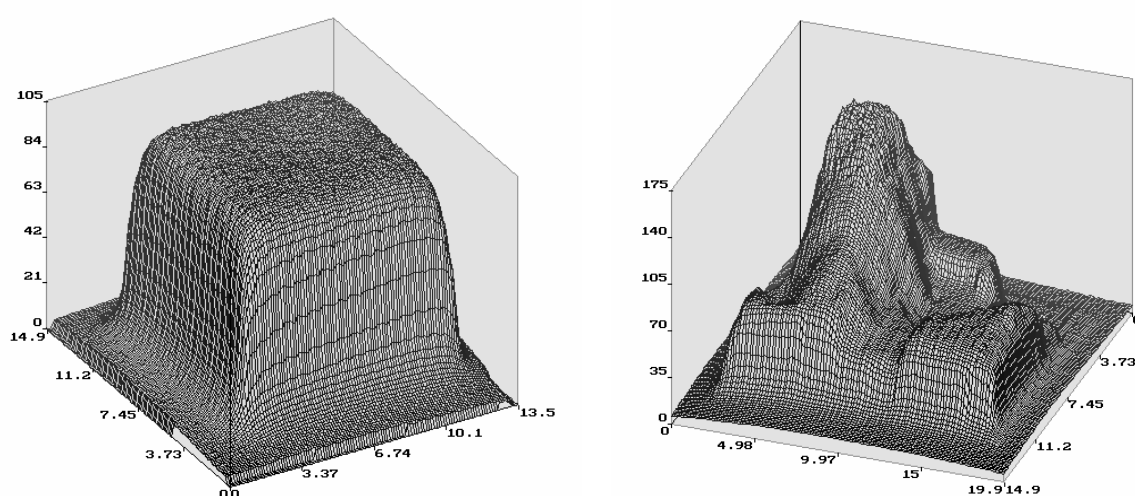


FIG. 1.6- Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation homogène à gauche et modulé à droite. [26]

On comprend que contrairement à la RTC-3D, la RCMI ne délivre pas une dose absorbée uniforme au volume. Il y a création au sein des différents volumes de gradients de dose. Cette notion prend son importance surtout lors du traitement d'organe mobile (exemple le poumon), ou d'organe qui se déforme ou change de localisation entre les fractions (exemple la prostate). Ces organes peuvent partiellement se retrouver dans des régions frontières de haut gradient de dose, scénario qui n'a pas été pris en compte lors du calcul du plan de traitement et reçoivent donc moins de dose que ce qui est prévu.

Les zones de fort gradient de dose peuvent aussi être bénéfiques pour épargner des OAR proches de CTV [8]. Une des limitations de la technique RCMI est que même si elle permet de diminuer drastiquement les doses aux OAR, de faibles doses sont largement distribuées sur de plus grands volumes ce qui potentiellement pourrait augmenter le risque de cancer radio-induit de 1 à 1,75% pour des survies à 10 ans d'après Hall et Wu [27], [28]. Ruben et al. [29] parvient à une conclusion similaire pour le traitement des cancers de la prostate en RCMI avec un chiffre de 1,7%. Cependant il pondère ses résultats en indiquant premièrement que les modèles de carcinogenèse sont approximatifs car ce processus n'est pas complètement compris et deuxièmement que les données sur lesquelles il se base, proviennent des survivants de la bombe-A, lesquels représentent une population dont le risque carcinogénétique est surestimé.

1.4.2.2 Planification en RCMI

La RCMI a introduit un changement dans la manière de penser la réalisation du plan de traitement. En RTC-3D, la géométrie de chaque faisceau (nombre et orientation des faisceaux, taille des champs, angulation de collimateur ou de la table, etc...) est établie avec précision dans le but d'atteindre des objectifs dosimétriques lors du calcul de dose. Le plan final est obtenu par essai-erreur et est souvent basé sur l'expérience de l'opérateur: c'est la planification directe. En RCMI, les objectifs et contraintes de doses sont définis en premier et la géométrie de faisceaux permettant d'atteindre ces objectifs est calculée par processus itératif d'un algorithme de calcul de dose. Le but de l'algorithme de calcul est de déterminer, à partir d'une distribution de dose idéale, la modulation d'intensité de chaque faisceau pour que la distribution de dose calculée soit

la plus proche possible de la distribution de dose souhaitée. C'est le principe de la planification inverse. La distribution de dose optimale retenue est celle offrant le meilleur compromis entre les objectifs de couverture tumorale et les contraintes de dose sur les OAR. La **FIG. 1.7** schématise les 2 méthodes de calcul.

L'étape d'optimisation en RCMI peut se faire par deux processus distincts qui dépendent chacun de la méthode de délivrance du traitement, soit par *beamlet optimisation (BO)* [30], soit par *aperture-based optimisation (ABO)* [31]. Dans la première méthode le processus itératif travaille directement sur la discrétisation de la fluence des champs. Les dimensions de chaque bixel déterminent la résolution spatiale de la modulation d'intensité et le nombre de niveaux d'intensité possible pour chaque bixel détermine la résolution en intensité [32].

Dans la seconde méthode, le processus d'optimisation utilise des formes de champs initiales correspondant à la projection du PTV et des OAR (sans manipuler explicitement les beamlets). L'étape suivant l'obtention des fluences optimales, consiste en la traduction de ces dernières de manière à être délivrées par l'accélérateur, il s'agit de la segmentation ou *leaf segmentation*.

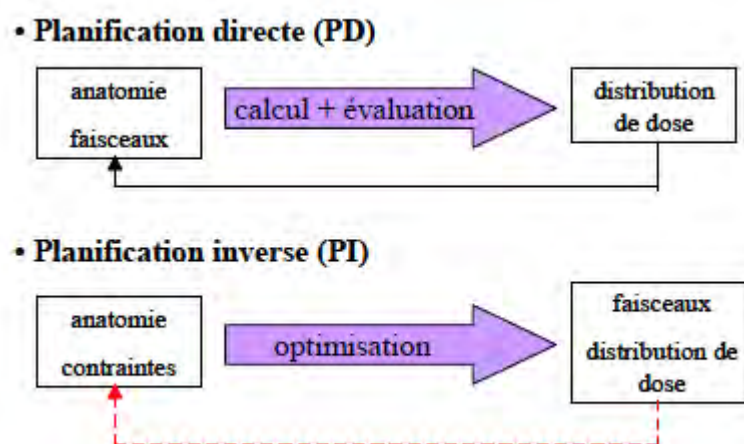


FIG. 1.7- Planification directe et planification inverse. [26]

1.4.2.3 Délivrance du traitement

Il existe différentes méthodes de délivrance des traitements en RCMI. La plus simple consiste en l'utilisation de compensateurs mécaniques qui viennent physiquement créer la modulation [33], [34], [35]. Ensuite, la façon la plus répandue est l'utilisation d'un MLC. Dans ce cas, les champs sont divisés en sous-champs de même intensité dont la superposition constituera le champ modulé final. La délivrance du champ peut se faire de 2 manières :

- Méthode statique dite *step and shoot* : lors de la délivrance du champ, l'irradiation est interrompue entre chaque sous-champs, pendant le déplacement des lames du MLC;
- Méthode dynamique dite *sliding window* : lors de la délivrance du faisceau, l'irradiation est simultanée au déplacement des lames du MLC.

La RCMI peut aussi être réalisée par arc, dans ce cas on parle d'IMAT pour Intensity Modulated Arc Therapy. Dans ce cas, la modulation se fait par mouvement des lames du MLC simultanément à la rotation de l'accélérateur [36]. Avec l'IMAT, plusieurs arcs sont nécessaires pour assurer une couverture adéquate des volumes cibles. Une forme particulière de l'IMAT est la tomothérapie développée par Carol [37]. Cette technique délivre le traitement par des rotations successives autour du patient suivies de translation de la table. La méthode est reprise et améliorée par Makie et al. [38]. Dans ce cas-ci la RCMI est délivrée grâce à un mouvement hélicoïdal par combinaison de la rotation du faisceau à la translation de la table. La tomothérapie utilise un MLC binaire (permettant seulement 2 positions de lames : ouvert ou fermé) et un faisceau de radiation en éventail. La modulation d'intensité peut aussi être délivrée par des accélérateurs produisant des faisceaux fins montés sur des bras robotisés. Ces

équipements, initialement développés pour des applications de radiochirurgie [39], [40], sont maintenant devenus polyvalents.

Concernant la méthode IMAT, Otto et al. [41], a montré qu'en modifiant le débit de l'accélérateur pendant une irradiation, il était possible de délivrer un traitement en RCMI avec un seul arc, c'est la technique communément appelée VMAT ou Volumetric Modulated Arc Therapy. Palma et al. [42], a publié sur la supériorité de la technique en la comparant à la RTC-3D et à la RCMI conventionnelle. Fogarty et al. [43] parvient à la même conclusion en ajoutant que la technique offrirait aussi un avantage en termes de coût sur les ressources humaines. Ces conclusions sont cependant pondérées par Webb et Bortfeld [44], [45], puis reprises par Otto [46] et Verbakel et al. [47], pour ce qui concerne la supériorité de la technique. Wolff et al. [48], ont comparé de manière qualitative et quantitative ces différentes approches et nous en offrent une illustration comme le montre la

FIG. 1.8.

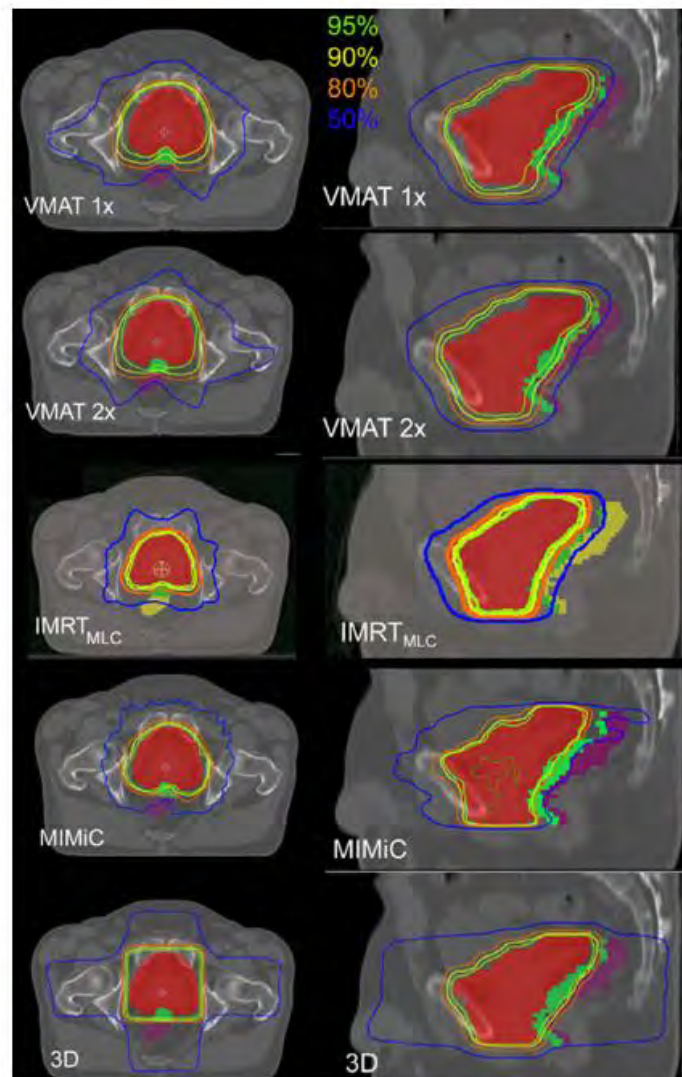


FIG. 1.8- Distributions de dose dans les plans axial et sagittal pour différentes modalités de traitement. Le plan VMAT 1x est composé d'1 arc de 360° et le plan VMAT 2x d'1 arc de 360° et de 2 arcs de 100° . Figure tirée de Wolff et al. [48]

1.4.3 De la RCMi à la radiothérapie adaptative ou ART

La RCMi permet d'obtenir un plan de traitement hautement conformationnel à la prostate à condition de pouvoir délivrer le traitement de manière très fidèle à ce qui a été calculé. Or, comme cité précédemment, la prostate établit des rapports de contact direct et à distance avec de nombreux organes sains environnants. À cause de ces contacts

directs, il résulte que la prostate est un organe mobile dont les mouvements sont liés au remplissage du rectum et dans une moindre mesure, de la vessie (ceci sera revu en détails dans le Chapitre 2). On comprend donc que la prise en compte des modifications anatomiques du patient lors de son processus de traitement est primordiale.

Des stratégies d'adaptation des traitements ont alors été développées et sont regroupées sous le terme de Radiothérapie Adaptative ou Adaptive Radiation Therapy, ART [49], [50].

1.4.3.1 Classifications des stratégies adaptatives

Classiquement, les stratégies adaptatives peuvent être séparées en 2 groupes distincts : les stratégies *online* [51]–[60] et les stratégies *offline* [60]–[67]. Pour les stratégies *online*, les modifications du plan de traitement, basées sur les images CBCT acquises en début de séance, sont réalisées alors même que le patient reste positionné sur la table de traitement. Ces images sont acquises juste avant la délivrance de la fraction et le plan de traitement qui sera alors appliqué est établi suivant plusieurs possibilités :

- Le plan de traitement est optimisé sur les contours anatomiques du CBCT du jour. C'est la solution choisie par Wu et al. [51], dans laquelle ils annoncent pouvoir réaliser une nouvelle optimisation pour un traitement comprenant la prostate et les vésicules séminales en 2 minutes. D'autres équipes ont également opté pour cette solution, [52]–[56].
- Le plan de traitement original est simplement modifié mais non ré-optimisé, c'est le cas de Deutschmann et al. [59] qui ont publié sur des modifications de la forme des segments du plan RCMI.
- Le plan de traitement est sélectionné dans une librairie de plans établie préalablement à la séance. Cette bibliothèque ayant été construite à partir de CT

scans ayant des configurations anatomiques différentes, par exemple, un CT avec la vessie vide, un CT avec la vessie pleine et un autre avec la vessie partiellement vidée. Vestergaard et al. [58] ont exploré cette voie mais dans le cadre du traitement de la vessie, Gill et al. [68] également, mais dans le cadre de traitement post-prostatectomie.

- Enfin, il peut provenir d'une combinaison des options citées précédemment.

Pour cette famille de méthodes, le processus adaptatif est répété pour chaque fraction. Cette méthode *online* permet donc de s'affranchir des variations anatomiques inter-fraction étant donné que chaque fraction est délivrée avec un plan de traitement tenant compte de l'anatomie ad hoc du patient.

À l'inverse des stratégies *online*, les stratégies *offline* exploitent les données anatomiques collectées sur un certain nombre de fractions, avant d'apporter une modification au plan de traitement du patient. Une analyse à posteriori des variations anatomiques permet de préparer un nouveau plan de traitement qui sera appliqué lors des fractions subséquentes. Il faut noter que cette analyse peut être répétée plusieurs fois au cours du traitement du patient. Contrairement à la méthodologie *online*, dans cette configuration, le patient n'est pas physiquement présent lors du processus adaptatif. Ceci a pour conséquence principale de diminuer la contrainte liée au temps sur l'équipe de planification en dosimétrie.

1.4.3.2 Avantages et inconvénients des stratégies d'ART online et offline

Si la méthodologie *online* peut paraître la plus séduisante en théorie pour le traitement du patient son principal inconvénient réside dans la pression humaine non négligeable (pour le personnel et pour le patient) qu'elle induit. En effet l'équipe médicale doit tout mettre tout en œuvre pour obtenir le plan de traitement adéquat alors

que le patient est en attente, allongé sur la table de traitement. Aussi, plus la durée entre l'acquisition des images et le traitement augmente, plus la probabilité de mouvements internes intrafraction s'accroît, ce qui peut compromettre toute la procédure. Du temps est pourtant nécessaire pour les étapes de recalage d'images, de contourage des organes, d'optimisation du plan et lors des étapes de validation et de vérification. De plus ce temps d'attente est un temps d'immobilisation de l'appareil pendant lequel d'autres patients ne peuvent pas être traités. Dans le même ordre d'idée, la réalisation des contrôles de qualité avant le traitement en *online*, demeure une problématique. À ce sujet, Yan et al. [69] a proposé une approche générale en intégrant aux contrôles conventionnels les concepts spécifiques de l'ART depuis l'acquisition des images jusqu'à la réalisation du plan adapté. Zhu et al. [70] ont eux publié une méthode d'évaluation de la qualité du plan basée sur une méthode d'apprentissage supervisée de machines à vecteur de support. De cette façon, ils estiment un DVH pour les OAR en utilisant les connaissances acquises à partir de plans de référence de haute qualité produits par des planificateurs expérimentés, sur une population de patients. Le modèle mathématique développé, basé sur l'analyse par composantes principales, leur permet de déterminer les caractéristiques saillantes communes entre les DVH des 198 plans de référence et les informations anatomiques du patient. A contrario des stratégies *online*, les stratégies *offline* sont propices à la réflexion quant aux modifications à apporter au plan de traitement. En offrant plus de temps, il est également possible de demander un examen complémentaire tel qu'un examen d'imagerie par résonance magnétique ou par tomographie d'émission de positons permettant d'affiner le choix de changements à réaliser sur le plan de traitement. Cependant dans ce processus les modifications apportées sont uniquement réalisées pour compenser lors d'une séance ce qui se serait mal passé lors des séances précédentes. On comprend alors aisément que le bénéfice de cette radiothérapie adaptative ne peut être évalué qu'à la fin du traitement.

1.4.3.3 Le meilleur des 2 mondes : les stratégies d'ART hybrides

Au cours du temps et à mesure de l'évaluation clinique des deux techniques précédentes, des stratégies dites « hybrides » sont apparues. Ces stratégies doivent permettre de mettre en œuvre une radiothérapie adaptative de qualité en routine clinique en empruntant les principaux avantages des stratégies online et offline. C'est dans ce contexte que nous vous présentons la stratégie COR (Continuous Offline Replanning) développée dans ce travail de doctorat. La méthodologie de COR est basée sur la construction d'une bibliothèque de plans de traitement *a posteriori* des séances. Lors de chaque séance de traitement, dès la fin de l'acquisition des images CBCT du patient une application informatique permet de sélectionner, dans cette bibliothèque, le plan optimisé pour l'anatomie du jour. Les détails de ces travaux ainsi que son application seront présentés au Chapitre 4.

Pour conclure sur les méthodes de traitement adaptatif en radiothérapie, malgré l'explosion du nombre de publications dans la littérature sur ce thème dans les 5 dernières années, ce qui marque l'intérêt de la communauté scientifique pour le sujet, on peut dire qu'à l'heure actuelle, il n'y a pas une méthode unique qui fait consensus et qui est appliquée dans tous les centres en routine clinique pour le traitement du cancer de la prostate. Il est certain que des stratégies d'ART sont développées en interne en fonction des ressources matérielles et humaines de chaque département et qu'il serait intéressant d'en faire l'état des lieux, comme il en a été question pour l'IGRT dans le travail publié par Delpon et al. en France [71]. Dans ce travail, ils montrent que les dispositifs de radiothérapie guidée par l'image qui équipent 75% des appareils de traitement aujourd'hui sont utilisés en routine clinique essentiellement pour s'assurer du bon positionnement du patient. Ils notent que dans ce contexte il faut désormais aller plus

loin dans la modification de la prise en charge des patients en incluant ces matériels dans une boucle complète de radiothérapie adaptative.

1.5. Conclusion sur les méthodes de traitement en RT

À l'heure actuelle, la surveillance active, la chirurgie, l'hormonothérapie et la radiothérapie, en mode concomitant ou séquentiel, sont les solutions thérapeutiques proposées pour le traitement du cancer de la prostate.

En radiothérapie externe avec toutes les techniques de RCMI, il est primordial que les traitements quotidiens soient délivrés avec la meilleure reproductibilité possible afin de délivrer une dose suffisante à la prostate pour assurer le contrôle de la tumeur tout en gardant la dose au rectum et à la vessie dans des tolérances acceptables. Cela passe par l'établissement de marges autour des volumes à traiter lors de la planification, pour prendre en compte l'incertitude de positionnement, mais cela passe aussi par une connaissance précise de la position de la prostate au moment du traitement. Or il a été montré que cette dernière est un organe mobile et qu'une grande part de la réussite du traitement tient dans sa position lors de l'acquisition du CT initial servant au calcul de dose comme l'a montré De Crevoisier et al. [72].

Chapitre 2. Mobilité prostatique

2.1. Introduction

Étant donné les hautes doses délivrées en technique RCMI, on comprend donc qu'il est primordial de s'assurer que la position de la prostate soit fidèlement identique à la position initiale lors de la planification. Or, comme nous le verrons ci-dessous, il a été montré que cette glande est un organe mobile ce qui complexifie sa prise en charge en radiothérapie.

2.2. Mobilité de la prostate

2.2.1 Origine de la mobilité de la prostate

La prostate est animée de mouvements aléatoires liés à son contact avec les organes qui l'entourent ce qui rend difficile le contrôle et la prédiction de ces mouvements. Des essais de modèle biomécanique ont été proposés par Boubaker et al., Azad et al. [73], [74] avec un degré de similarité avec le modèle humain acceptable. Cependant, ces modèles ont leur limite et ne permettent pas de prédire totalement les mouvements et déformations de la prostate. Dans la littérature, la mobilité de la prostate a fait l'objet de nombreuses études [72], [75], [76]. Parmi les causes de mobilité de la prostate, nous notons :

- l'état de réplétion du rectum : principal facteur,
- l'état de réplétion de la vessie : moindre impact,
- la toux,
- la respiration,
- le péristaltisme intestinal,
- le degré de contraction des muscles du plancher pelvien,

- la position et les mouvements des membres inférieurs.

2.2.2 *Évaluation des mouvements de la prostate et impact sur la radiothérapie*

La mobilité prostatique a été étudiée et évaluée. Il a été démontré que le degré de réplétion du rectum y joue un rôle prépondérant. Artignan et al. [77] ont récapitulé les différents travaux effectués sur cette thématique. Il en ressort un classement des mouvements prostatiques selon deux catégories : ceux susceptibles de survenir tout au long des 7 à 8 semaines que dure la radiothérapie, les mouvements interfractions, et ceux susceptibles de survenir au cours de la même séance d'irradiation (sur quelques minutes), les mouvements intrafractions. Les mouvements prostatiques interfractions sont plus marqués que les mouvements intrafractions. La **FIG. 2.1** permet un repérage dans l'espace pour comprendre les sens de déplacements auxquels il est fait référence.

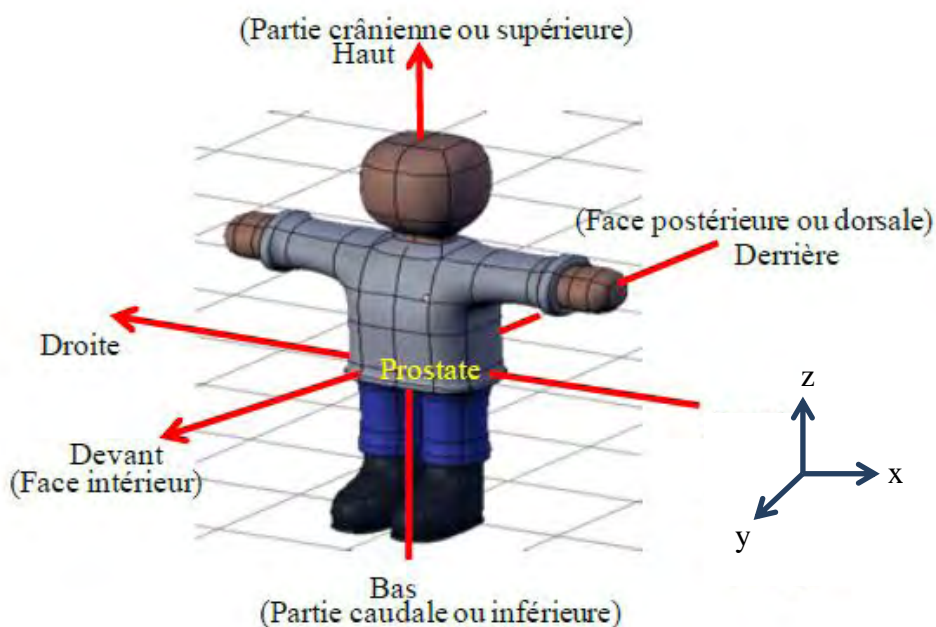


FIG. 2.1- Référentiel spatial pour repérage dans l'espace (avec référentiel du TPS Pinnacle). [73]

Les mouvements prostatiques surviennent principalement dans le sens antéropostérieur (AP), puis craniocaudal ou supéroinférieur (SI), puis dans la direction droite-gauche ou latérale (DG). Les déviations standard observées sont de l'ordre de 0,5 à 1 mm pour les mouvements les moins importants (DG), jusqu'à 11 mm dans les mouvements les plus importants (AP). Mangar et al. [78] concluent que plus le rectum est distendu, plus il déplace la prostate antérieurement, confirmant les données de Van Herk et al. [79] ayant montré l'existence d'une forte corrélation entre la position de la prostate et le degré de réplétion du rectum dans l'axe antéro-postérieur pour les translations et rotations.

Encore une fois le mouvement de la glande est particulièrement influencé par l'état de réplétion rectale et à un moindre degré par la réplétion et la vacuité vésicale ainsi que les mouvements de rotation des membres inférieurs. Des mouvements de rotation autour de l'apex en fonction de la distension rectale sont également observés. A titre indicatif, on peut trouver un mouvement prostatique de moins de 3mm pendant l'installation du patient au cours de la séance d'irradiation avec un rectum vide.

La mobilité de la prostate en cours de traitement suite aux modifications de son environnement est problématique car elle a un effet direct sur le contrôle de la maladie, et donc sur le taux de guérison des patients. Déjà, à l'étape initiale de planification, de Crevoisier et al. [72] ont expliqué la corrélation directe entre un rectum distendu sur le CT de planification et le risque de récurrence biochimique locale suite à une radiothérapie. Autrement dit, la planification sur un CT où le rectum est distendu compromet d'emblée la réussite du traitement. Cela est facilement compréhensible si l'on garde en tête que la planification est réalisée à partir d'un CT acquis à un moment t avec une disposition particulière des organes et que lors du traitement qui peut avoir lieu parfois jusqu'à 2 semaines après ce CT, la disposition des organes peut avoir changé alors que le traitement se fait toujours sur la base d'une anatomie datant de 2 semaines.

2.2.3 Détermination de la position de la prostate et méthode de contention prostatique

L'imagerie tomographique à faisceau conique ou cone-beam CT (CBCT) est un type d'imagerie couramment disponible avec les appareils de traitement. Une présentation plus détaillée de la technique d'imagerie est faite au Chapitre 3. L'introduction de cette modalité d'imagerie en routine clinique fournit les informations volumiques quotidiennes de la prostate et a permis de confirmer que cet organe subit des modifications de forme et de position. La **FIG. 2.2** montre pour un patient le CT de planification représenté dans la section (a) ainsi que 3 CBCT acquis à différentes étapes de son traitement en (b), (c) et (d). Sur les CBCT, les configurations anatomiques sont différentes du CT initial principalement à cause du degré de réplétion du rectum (par des gaz ou des matières fécales). Cette indication nous est donnée également grâce au marqueur radio-opaque en or clairement identifiable sur cette coupe du CT initial. Il est à noter que sur la coupe de la **FIG. 2.2**, un seul marqueur est visible, mais que ce patient était implanté avec 3 marqueurs radio-opaques comme expliqué ci-après.

Pour contrevenir aux changements de position de la prostate et assurer un positionnement reproductible tout au long du traitement, diverses méthodes sont proposées dans la littérature. La première consiste à appliquer des marges autour des volumes à traiter (marge CTV-PTV) de manière à toujours englober le volume cible macroscopique. D'autres méthodes combinent le plus souvent des actes médicaux peu invasifs (utilisation de marqueurs fiduciaires en or, de ballon rectal, lavement) ou non (protocole diététique, hydratation) souvent couplés à des acquisitions d'images de repositionnement au moment de traiter le patient. L'implantation de 3 grains d'or dans des régions différentes de la prostate sous guidage échographique transrectal semble être le standard en routine clinique. C'est le cas à l'Hôtel-Dieu de Québec. Cette

utilisation a été étudiée et citée dans la littérature, parmi ceux-ci, on peut citer les travaux de Aubin et al. [80], Aubry et al. [81] et Pouliot et al. [82].

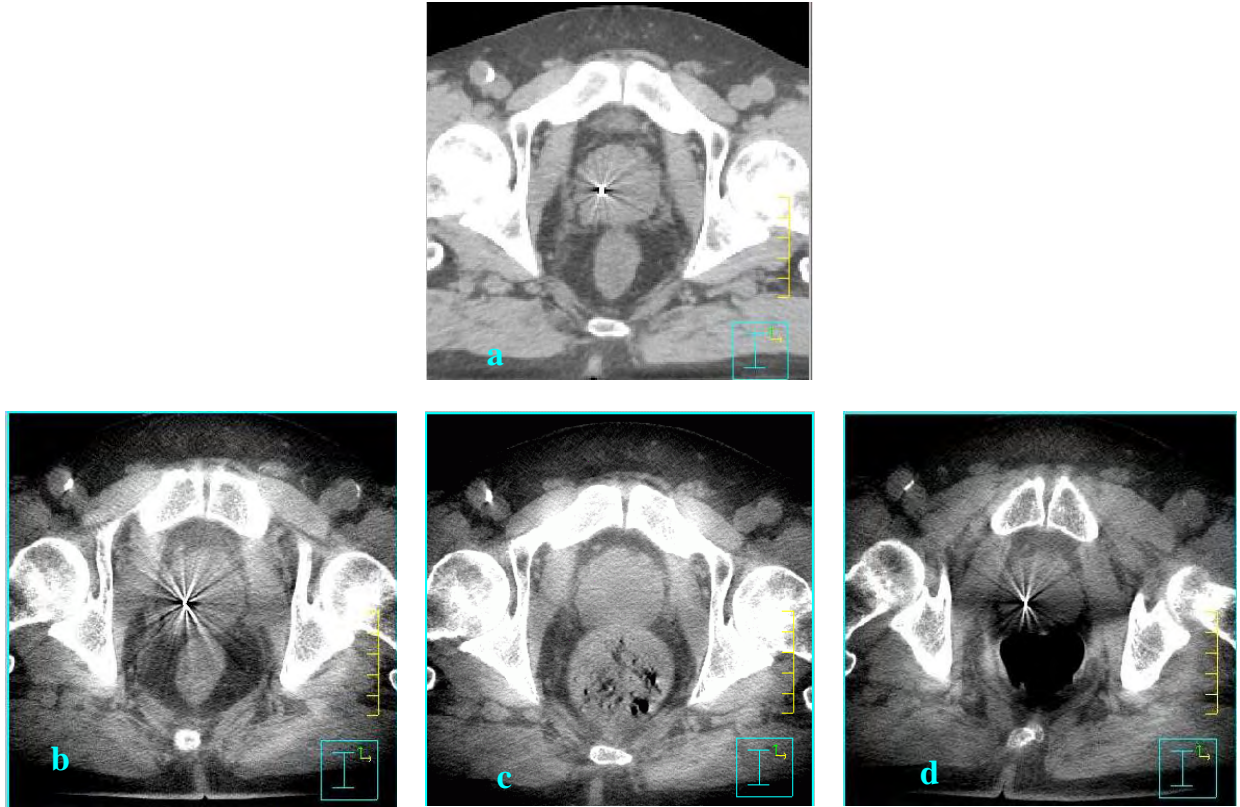


FIG. 2.2- Coupes transverses passant par la prostate et fusionnées avec le CT de planification montrant la mobilité prostatique en fonction de la réplétion rectale, sur le CT en a et sur 3 CBCT en b (2ème semaine), c (4ème semaine) et d (8ème semaine).

Fiorino et al. [83] ont exploré la possibilité de vider le rectum en effectuant un lavement à l'étape de réalisation du CT de planification ainsi qu'avant chaque séance de radiothérapie. Les résultats ont montré un apport bénéfique pour les patients mais on peut comprendre qu'une telle procédure ne puisse s'appliquer et être généralisée à tous les patients. D'autres équipes ont communiqué sur l'utilisation de ballon gonflable placé dans le rectum pour améliorer la localisation de la prostate avant traitement [84], [85],

[86], cependant pour les mêmes raisons, tous les patients ne peuvent se conformer à de telle procédure. Aussi l'utilisation du ballon rectal ne semble pas apporter une solution systématiquement meilleure comme le suggère Mangar et al. dans sa conclusion [78].

Une autre approche avec un ballon biodégradable cette fois-ci implanté entre la paroi antérieure du rectum et la prostate a été présentée par Ben-Yosef et al. [87]. Les résultats publiés par Melchert et al. [88] avec ce système, comparent des couvertures dosimétriques calculées sur des CT avant la mise en place du ballonnet et des CT réalisés après mise en place du ballonnet. Ils rapportent des réductions de doses pour les volumes de paroi rectale tels que: 55,3% ($\pm 16,8\%$) pour le V70%, 64,0% ($\pm 17,7\%$) pour le V80%, 72,0% ($\pm 17,1\%$) pour le V90%, et 82,3% ($\pm 24,1\%$) pour le V100%. Cependant ces résultats sont à mitiger car les auteurs ne donnent pas d'indications sur leur définition de la paroi rectale. D'autres équipes ont communiqué sur l'utilisation de gel d'acide hyaluronique comme espaceur pour éloigner la paroi rectale du champ de la région traitée. Prada et al. [89] ont communiqué sur des patients traités en curiethérapie avec injection d'acide hyaluronique dans la graisse péri-prostatique postérieure avec pour résultat une diminution des effets secondaires au niveau de leur muqueuse et moins de saignement que des patients traités sans injection d'acide hyaluronique.

L'autre difficulté du traitement du cancer de la prostate vient du fait que la mobilité prostatique ne suit pas un schéma particulier et est donc difficilement prédictible comme le souligne Kupelian et al. [90]. À l'heure actuelle, à partir du CT de planification on ne dispose d'aucun paramètre prédictif fiable pour connaître avec précision et de manière simultanée la direction et l'amplitude de déplacement de la prostate. On peut cependant s'avancer à dire qu'en réduisant le volume rectal dans la direction antéro-postérieure (AP), on diminue de façon similaire les mouvements de la prostate en (AP) [78]. De nouvelles solutions commerciales commencent à être introduites en clinique et fournissent les informations de localisation en temps réel de la prostate. Parmi ces

solutions, le système Calypso® [91] est un système utilisant trois transpondeurs électromagnétiques implantés dans la prostate. Lors de la fraction, le traitement des signaux radiofréquence des transpondeurs transmis au système donne accès à la position précise de la prostate dans les 3 axes. Lin et al. [76] ont communiqué sur ce système et leurs conclusions sont en accord avec la littérature existante, à savoir : (1) que les mouvements de la prostate sont fortement corrélés dans les directions (AP) et (SI), (2) que ces mouvements ne suivent pas un modèle de distribution normale et (3) que la distribution de ces mouvements montre une direction privilégiée dans l'axe oblique (AP) et (SI). De même avec le système Calypso®, Shah et al. [92] a voulu savoir s'il y avait un bénéfice pour le patient à être positionné sur la table en position dorsale ou ventrale. Il en ressort que les mouvements de la prostate sont augmentés d'un facteur 3 quand le patient est en position ventral par rapport à un positionnement classique en supination.

2.2.4 Déformation de la prostate

Non seulement la prostate se déplace mais elle se déforme du fait de ses rapports de contact avec les organes pelviens. L'évaluation de cette déformation ainsi que leur simulation avec la méthode des éléments finis, a fait l'objet de travaux de Keros et al. , Boubaker et al. ainsi que de Azad et al. [93], [74], [73]. Cependant une étude sur un seul patient ne permet pas une généralisation à l'ensemble des patients et à ce jour, la prédiction tangible des déformations de la prostate en cours de radiothérapie n'a pas encore fait l'objet de publication scientifique. Pour tenir compte des incertitudes liées en partie à cette déformation, mais surtout aux incertitudes de positionnement, des marges sont ajoutées au CTV pour englober au mieux le volume à traiter et s'assurer que la prostate reçoit quotidiennement la dose nécessaire au contrôle tumoral. Les différentes

marges ajoutées en radiothérapie ont fait l'objet de la section 1.3. Cependant, il existe toujours un compromis à faire entre l'utilisation de marges de plus en plus grandes et la préservation des tissus sains environnants. Les données de déplacements quotidiens étaient disponibles, nous nous sommes proposés pour effectuer un calcul de marge propre à la chaîne de traitement de notre département.

2.2.5 Erreurs et proposition d'un calcul de marge

Idéalement, nous ne voudrions traiter que la prostate et les tissus environnants soupçonnés d'être infiltrés par la maladie. Mais comme cité précédemment, de nombreuses incertitudes quant à la position de la prostate font que pour arriver à ce résultat, il est nécessaire d'appliquer une marge autour du GTV ou des OAR. De plus, il est impératif pour contrôler la maladie de traiter en plus du GTV des tissus ou volumes sub-cliniques. Ces incertitudes comprennent les variations de position, de volume et de forme du GTV et des OAR, liées aux mouvements physiologiques, les incertitudes géométriques liées au faisceau de traitement, les incertitudes liées au positionnement du patient lors du traitement, et les incertitudes liées à la délinéation de la prostate sur l'imagerie initiale.

On distingue ainsi 2 grands types d'erreurs : les erreurs systématiques et les erreurs aléatoires. Les premières sont les erreurs qui se reproduisent tout au long du traitement comme par exemple une erreur de positionnement liée à un mauvais alignement des lasers et sont représentées par Σ , les secondes sont les erreurs qui ne sont pas reproduites tout au long du traitement comme un changement de position du PTV lié au remplissage du rectum par des matières fécales, elles sont représentées par σ . Une référence solide à ce sujet est l'ouvrage édité par le British Institute of Radiology [11] qui offre une revue complète des différentes incertitudes et une méthodologie pour les déterminer en fonction des localisations. Leur méthode a été reprise et adaptée ici. Pour le détail des calculs, l'Annexe A permet pas à pas d'en suivre les étapes. Remeijer [94]

reprend ces concepts en expliquant que la marge, nommée m (dans le présent développement), sert en fait à prendre en compte les incertitudes liées aux 2 types d'erreur. À chaque fraction de traitement, les erreurs aléatoires résultent en une délivrance de la dose à une position moyenne par rapport à la dosimétrie initiale. D'un point de vue mathématique, cela correspond à une convolution de la dosimétrie par l'erreur aléatoire [95] et les travaux notamment de van Herk et al. [79], [96], ont montré que pour tenir compte de cet effet, une approximation communément acceptée est de dire que la marge doit représenter au moins $0,7\sigma$. Pour ce qui est des erreurs systématiques, on utilise le concept d'intervalle de confiance, et la marge est déterminée pour que 90% des patients se trouvent dans cet intervalle de confiance. De même, van Herk et al. [79], [96], a montré que pour répondre à ce critère, la marge doit représenter $2,5 \Sigma$. Il résulte que la marge totale pour englober les 2 types d'erreur est donnée par :

$$m = 2,5\Sigma + 0,7\sigma \quad (2.1)$$

C'est l'expression mathématique connue sous le nom de « formule de van Herk », [79], [96]. Le fait que le facteur multiplicatif soit environ 4 fois plus important pour l'erreur systématique sous-entend que dans les stratégies de réduction des marges, les efforts mis sur la diminution des erreurs systématiques sont plus payants que ceux mis sur l'erreur aléatoire.

2.3. Résultats

Le tableau **TAB. 2.1** présente les résultats de marges obtenues après calcul pour 5 patients qui cumulaient 91 CBCT. Comme attendu, les valeurs des couples (σ, Σ) sont le plus élevé dans l'axe antéro-postérieur avec 3,2 et 2,4 mm, puis dans l'axe supéro-

inférieur avec 2,8 et 2,2 mm, et enfin dans l'axe droite-gauche avec 1,8 et 0,7 mm, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. De même, les erreurs aléatoires sont toutes supérieures aux erreurs systématiques dans notre cas.

Erreurs (cm)	Lat	Ant/Post	Sup/Inf
	x	y	z
$\sigma(\text{set-up})$ aléatoires	1,8	3,2	2,8
$\Sigma(\text{set-up})$ systématiques	0,7	2,4	2,2
m	2,9	8,3	7,5

TAB. 2.1 - Valeurs en mm des erreurs aléatoires, σ , des erreurs systématiques, Σ , et de la marge, m, calculée pour la population de patients.

Dans le tableau **TAB. 2.2** sont présentés des résultats de calcul de marges publiés par différents auteurs, toujours avec la formule de van Herk [79], [96], mais selon différentes modalités d'imagerie. Il en ressort que nos résultats sont cohérents avec la littérature publiée, même si on note que les résultats sont inclus dans une distribution relativement large. D'autre part, les auteurs ayant utilisé des marqueurs d'or pour leur étude obtiennent de meilleurs résultats que ceux qui n'en n'ont pas. En effet, les fusions réalisées sur les grains d'or sont plus représentatives de la véritable position de la prostate que les fusions réalisées avec des repères osseux, ce qui n'est pas le cas systématiquement avec le recalage sur tissus mous.

Cette dernière observation va dans le sens des résultats que présente la **FIG. 2.3**. Ces résultats proviennent d'une étude réalisée avec 8 patients de notre département pour lesquels un CBCT hebdomadaire était réalisé pendant leur traitement. Trois fusions étaient réalisées : la première MM, utilisait les marqueurs fiduciaires et la

fonctionnalité MarkerMatch® de la société Varian, la deuxième fusion, TO, était faite sur des repères osseux et la dernière sur les tissus mous, appelée TM.

Référence	Année	IGRT	Recalage	Nb. patients	Lat	Ant/Post	Sup/Inf
Ce travail	2012	kV CBCT	TM	5	2,9	8,3	7,5
Juan-Senabre et al. [97]	2011	kV CBCT	TM	100	9,0	7,3	7,0
Nijkamp et al. [61]	2008	kV CBCT	TM	33	9,35	2,95	3,27
Bylund et al. [98]	2008	MV CBCT	TM	24	8,44	15,50	7,39
Sevillano-Martínez et al. [99]	2008	EPI MV	MF	10	8,3	12,6	10,2
Meijer et al. [100]	2008	CT	TO	30	6	15	14
Meijer et al.	2008	CT	MF	30	4	4	10
Dawson et al. [101]	1998	CT	-	6	3,9	13,8	8,6
Poulsen et al. [102]	2007	EPI X-ray	MF	90	NA	3,6	3,5
Pérez-Romasanta et al. [103]	2009	EPI MV + CT	-	20	10,5	17,8	12,4
Beltran et al. [104]	2008	EPI MV	TO	40	4,3	11,5	9,8
Beltran et al.	2008	EPI MV	MF	40	4,8	5,2	5,4
Litzenberg et al. [105]	2006	EPI MV	-	11	8,2	10,2	12,5
Litzenberg et al.	2006	EPI MV	MF	11	1,8	5,8	7,1

TAB. 2.2 – Marges CTV-PTV calculées avec la formule de van Herk selon différents auteurs, modalités d'IGRT et méthodes de recalage ,TM = tissus mous, TO =tissus osseux, MF = marqueur fiduciaire (grain d'or ou transpondeur) [97]

Pour ce faire, les contours de la prostate du CT balistique étaient superposés à ceux du CBCT. Les résultats des fusions étaient enregistrés en termes des coordonnées x, y et z de l'isocentre, et l'écart relatif entre les différentes fusions a été calculé. Il en ressort que les écarts sont plus importants entre la fusion sur repères osseux et la fusion avec grains d'or, qu'entre la fusion sur grains d'or et la fusion sur tissus mous. La dispersion des écarts obtenus est plus grande pour la fusion TO avec 0,41 contre 0,29 pour la fusion TM. La **FIG. 2.3** synthétise ces résultats. Il présente les minima et maxima obtenus avec les 2 types de comparaisons. On peut observer que l'enveloppe des minima et maxima des écarts relatifs de la fusion TM est incluse dans celle des écarts relatifs de la fusion TO. Le détail de ces résultats peut être retrouvé à l'Annexe B.

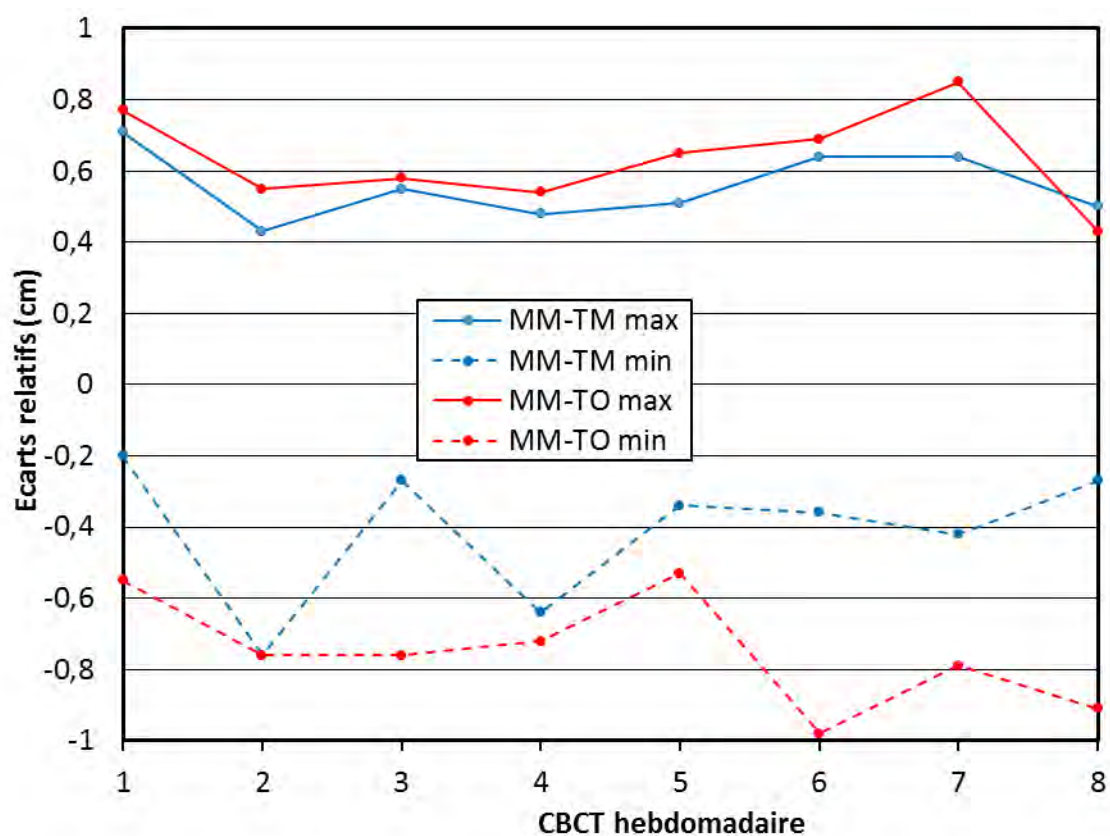


FIG. 2.3 - Minima et maxima des écarts relatifs des fusions réalisées avec grains d'or (MM), sur marqueurs osseux (TO) et sur tissus mous (TM).

Evidemment, dans notre cas, pour tirer des conclusions définitives il serait intéressant de mener ce type d'étude sur un plus grand nombre de patients, mais cela n'empêche pas de tenir compte de ces premières indications pour les choix de stratégie de traitement de la prostate au sein de notre département. Cela est également très cohérent avec les standards de traitement internationaux.

2.4. Conclusion

Il a donc été montré que la prostate est un organe mobile avec une plus grande amplitude de mouvement dans l'axe postéro-antérieur principalement à cause du remplissage du rectum. Ces arguments sont en faveur d'un contrôle quotidien précis de

la position de la prostate dans l'optique d'un traitement en mode adaptatif pour tenir compte des modifications quotidiennes de la glande et de son environnement. L'utilisation de 3 marqueurs fiduciaires implantés dans la prostate apporte une plus grande précision dans la détermination de la position de la glande et constitue dans notre département la référence. Cette référence conserve néanmoins des limites, à savoir qu'elle ne donne pas accès à la déformation de la prostate. Avec l'introduction des modalités d'imagerie à l'intérieur même de la salle de traitement, nous avons accès à toute l'information anatomique interne du patient nécessaire au calcul de la dose la plus adaptée à l'anatomie du jour. Comment cela peut-il être fait en routine? Et pour quel gain pour le patient? Dans le Chapitre 4, nous introduisons une méthodologie d'adaptation des plans de traitement qui tente de répondre à ces questions.

Chapitre 3. Description des différents équipements utilisés dans la mise en œuvre de l'IGRT et problématiques de l'imagerie CBCT

Ce chapitre décrit les différentes technologies utilisant l'imagerie CBCT pour l'IGRT. Après présentation succincte des systèmes commerciaux disponibles sur le marché, il vise à réaliser un état de l'art en ce qui concerne l'utilisation actuelle de la technologie CBCT à des fins d'adaptation dosimétrique des traitements en pointant les problématiques soulevées par son intégration en routine clinique.

3.1. Introduction

L'introduction de l'imagerie en 3D pour le traitement des cancers a constitué un tournant majeur de la radiothérapie, dans le sens où elle a donné accès à l'anatomie volumétrique du patient, ce qui n'était pas le cas avec les clichés radiographiques 2D utilisés jusqu'alors.

En radiothérapie moderne, en routine clinique, les données anatomiques du patient sont nécessaires d'une part à la réalisation de la balistique de traitement pour la planification, et d'autre part, à la vérification du positionnement du patient pendant son traitement. Ces 2 étapes sont fondamentales. L'une consiste entre autre, à bien délimiter la zone à irradier en contournant sur les images acquises, les volumes cibles à traiter et les OAR afin de répartir la dose thérapeutique dans la région à traiter selon ce qui est préconisé par l'ICRU [106], [12]. Selon les recommandations de l'ICRU, le PTV doit recevoir une dose comprise entre 95 et 107% de la dose prescrite. L'autre étape faisant appel à l'imagerie en radiothérapie est celle consistant à vérifier, avant le traitement, le positionnement du patient lorsque placé sous la machine. On peut alors s'assurer que la disposition des organes lors de cette séance est conforme à celle du CT initial et par conséquent, supposer que la dose prescrite est effectivement délivrée sur la zone ciblée.

L'utilisation de l'imagerie avec *in fine*, la volonté de contrôler précisément le traitement délivré lors de la radiothérapie est connue sous l'appellation d'IGRT pour Image-Guided Radiation Therapy ou Radiothérapie Guidée par l'Imagerie. Le but encore une fois étant de délivrer une dose maximale à la tumeur pour augmenter le contrôle tumoral tout en épargnant le maximum de tissus sains afin de diminuer la probabilité de complication sur les tissus normaux. Ces 2 buts sont étroitement liés et souvent antagonistes. Les vérifications de position directement en condition de traitement offre l'avantage de ne pas bouger le patient entre une modalité d'imagerie et la salle de traitement, ce qui diminue l'introduction d'erreur de positionnement.

L'une des technologies les plus couramment utilisées pour vérifier le positionnement des patients lors du traitement utilise des images de transmission en 2D dites images portales, réalisées avec des systèmes d'imagerie portale ou EPID (Electronic Portal Image Device). Ce sont des images des champs de traitement réalisées avec le faisceau de haute énergie de l'accélérateur. Ces images sont ensuite comparées à des images de référence numériques, les DRR (Digitally Reconstructed Radiography) qui sont créées à partir des images du CT de planification. Le positionnement est validé à partir de la visualisation et de la superposition de repères osseux, ou de marqueurs fiduciaires implantés. Cependant du fait de l'énergie des rayonnements utilisés pour produire ces images (haute énergie MV), leur pauvre qualité en termes de contraste, les limite aux objets à forte densité.

Un pas supplémentaire est fait avec la tomographie à faisceau conique ou technologie Cone Beam CT (CBCT). Cette technologie fournit ad hoc une information volumique (3D) du patient en position de traitement. Cette imagerie permet dans un premier temps de vérifier le positionnement non seulement du patient, mais aussi du

volume cible à l'intérieur du patient, et ce jour après jour. Il s'agit d'un niveau de précision qui n'était pas disponible auparavant en radiothérapie externe. Cette technologie permet d'envisager des traitements plus précis (meilleur contrôle) avec des marges réduites (moins d'effets secondaires pour les tissus sains environnants). Finalement, cette forme de radiothérapie permettra non pas d'adapter le patient chaque jour de traitement à une dosimétrie réalisée auparavant, mais inversement d'adapter la dosimétrie elle-même au jour le jour à l'anatomie particulière du patient au moment de le traiter (changement de volume d'un organe, déformation, position, etc.). Il s'agit ici de traitement entièrement "adaptatif" d'où la dénomination de radiothérapie adaptative. Les bénéfices potentiels de cette technologie sont donc nombreux [61], [51]–[53]

Après une brève introduction de la technologie CBCT en la comparant à la tomographie classique, les différentes solutions technologiques proposées sur le marché sont passées en revue.

3.2. Rappel sur l'imagerie Cone Beam CT

L'imagerie CBCT se distingue de l'imagerie classique tomographique ou imagerie CT. Le CBCT utilise la combinaison de nombreuses projections 2D acquises lors d'une rotation unique d'une source de rayonnement autour du patient. Par reconstruction, ces multiples projections 2D acquises lors d'une seule rotation, aboutissent à une image 3D. Contrairement à la majorité des imageurs CT conventionnels, où le volume est irradié lors de plusieurs rotations par un faisceau fin en éventail ou fan beam, en imagerie CBCT, le faisceau d'irradiation est conique d'où le terme cone beam. Les principales

différences techniques entre les 2 modalités d'imagerie sont résumées dans la figure ci-dessous.

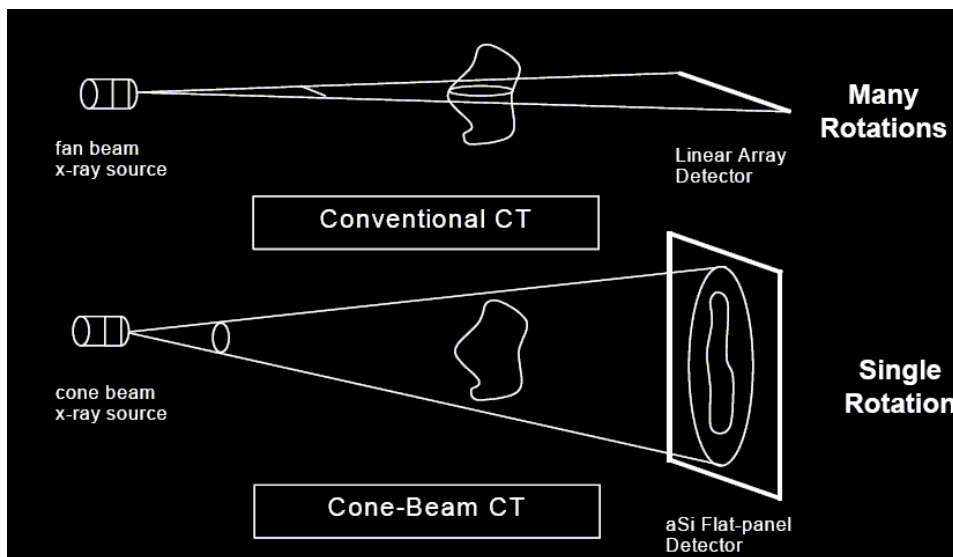


FIG. 3.1- Principales caractéristiques des modalités CT vs CBCT (Avec la permission de D. Jaffray [107])

La géométrie d'acquisition du CBCT influence directement la qualité des images reconstruites car en même temps qu'il y a acquisition du signal nécessaire pour créer l'image, il y a acquisition de signal parasite ou bruit (diffusé notamment). Autre différence majeure, le détecteur dans le cas de l'imagerie CBCT est une matrice 2D alors qu'il est constitué d'une barrette de détecteur linéaire (donc 1D) pour le CT conventionnel. Et enfin comme cité précédemment, les données anatomiques du patient sont acquises lors d'une rotation unique à basse vitesse en CBCT alors que de multiples rotations à haute vitesse sont nécessaires pour acquérir les informations anatomiques pour reconstruire un volume avec un CT classique. Avec une vitesse de rotation basse lors de l'acquisition des images, le CBCT est plus sensible aux mouvements internes, même si cela peut être contourné et pris comme un avantage dans l'optique d'obtenir un volume moyen plus représentatif que le volume donné par un CT.

3.3. Description géométrique des appareils utilisant la technologie CBCT

Nous pouvons les diviser en 2 groupes en fonction de l'énergie des faisceaux utilisés pour acquérir les informations anatomiques du patient: ceux utilisant des faisceaux de haute énergie en méga voltage, nous parlerons de MV-CBCT et ceux utilisant des faisceaux de faible énergie ou kilo voltage, nous parlerons de kV-CBCT. Les deux types d'équipements présentent respectivement des avantages et inconvénients. Par exemple, un des avantages des appareils utilisant le MV-CBCT est qu'ils sont moins sensibles aux artefacts métalliques que ceux utilisant du kV-CBCT; néanmoins ces derniers présentent un meilleur contraste des tissus mous que les premiers. Les principales caractéristiques de chaque type sont revues dans les sections suivantes.

3.3.1 Appareils utilisant le MV-CBCT

La source de rayons X est le faisceau de photons de l'accélérateur, et le détecteur est un capteur plan de $40 \times 40 \text{ cm}^2$, en silicium amorphe, monté sur le statif de la machine à 145 cm de la source. Les images de transmission 2D sont enregistrées pendant la rotation autour du patient, sur 200° pendant 45s [108], [109].

Le volume reconstruit est un cylindre de 25.6 cm de diamètre sur 25.6 cm de hauteur, en utilisant la méthode développée par Feldkamp [110]. L'image reconstruite consiste en une matrice de voxels de 1 mm^3 dont la valeur Hounsfield est directement proportionnelle au coefficient d'atténuation linéique du tissu traversé (après calibration des nombres CT par une méthode appropriée). C'est la solution retenue par la société

Siemens, avec l'accélérateur représenté sur la photo de la **FIG. 3.2**. Le détecteur est représenté déployé opposé à la source.



FIG. 3.2- Accélérateur ONCOR Expression de Siemens

3.3.2 Appareils utilisant le kV-CBCT

Dans cette configuration, le système d'imagerie est une partie autonome de l'accélérateur, dans le sens où il peut être ajouté sur des accélérateurs existants. Le système est composé d'une source de rayons X, et d'un détecteur plan. Les 2 parties sont supportées par des bras robotisés, attachées de part et d'autre de l'accélérateur au niveau du statif ce qui permet de rétracter ces 2 bras lorsqu'ils ne sont pas utilisés. C'est la solution développée par les sociétés Varian et Elekta dans leurs modèles de On-Board Imager® (OBI), et X-ray Volumetric Imager® (XVI), respectivement. Les 2 systèmes sont représentés sur la **FIG. 3.3**.

Les travaux de cette thèse ont été réalisés avec un équipement de la société Varian. Une description géométrique plus approfondie sera faite pour celui-ci.

Le système d'imagerie embarqué OBI® est constitué de 2 bras robotisés montés sur le statif d'un accélérateur linéaire. L'un de ces bras comporte un tube à rayons X, c'est la

source de rayonnement (kVS) et l'autre un détecteur plan en silicium amorphe (kVD). Ces 2 bras sont mobiles au moyen de 3 articulations. L'OBI est monté sur le statif et positionné orthogonalement par rapport à l'axe du faisceau de traitement. Ces 2 bras sont déplacés au moyen d'un boîtier de commande à infrarouge à l'intérieur de la salle de traitement ou depuis le pupitre de commande à l'extérieur de la salle.



FIG. 3.3- Solutions des sociétés Elekta à gauche avec le XVI et Varian à droite avec l'OBI®

La distance source-surface du détecteur, en mode d'acquisition 3D, est de 150 cm. Le kVS est un tube à rayons X offrant une collimation de 5 à 25 cm avec des tensions de tube allant de 40 à 150 kV. Pour le kVD, la partie sensible du détecteur est une surface de 40 cm x 30 cm composée d'une matrice de 2048 x 1536 cellules de détection en

silicium amorphe sur laquelle repose un scintillateur de thallium dopé à l'iodure de césium. Le système est équipé d'une grille anti diffusante.

Deux types d'acquisition d'images 3D avec des géométries différentes sont possibles avec l'OBI : full-fan et half-fan. Le mode full-fan convient pour des volumes limités à 24 cm de diamètre comme le crâne et la sphère ORL. En mode half-fan, le détecteur est décalé de 14,8 cm [111] ce qui permet son utilisation pour toutes les autres régions anatomiques notamment le pelvis avec un champ maximal reconstruit de 45 cm de diamètre. Lors de l'acquisition, un filtre papillon en aluminium de forme différente pour le full-fan et le half-fan est installé en sortie du tube à rayons X. Cet accessoire a plusieurs fonctions : atténuer les bords de faisceau pour compenser l'épaisseur réduite traversée du patient en périphérie afin d'homogénéiser l'effet de durcissement du faisceau, réduire la dose en surface (diminuer la dose à la peau du patient) et le rayonnement diffusé et aussi éviter la saturation du détecteur. Les images reconstruites dans ce travail ont été reconstruites avec une matrice de 512 x 512 pixels pour une épaisseur de coupe de 2,5 mm.

3.4. Problématiques liées à l'imagerie CBCT

3.4.1 Vitesse de rotation du gantry - Correspondance entre point

focal de la source X et centre géométrique de l'imageur

Jaffray et al. [112], pour une machine utilisant le kV-CBCT, ont montré que la vitesse angulaire du bras varie pendant une rotation du système. Cette vitesse peut varier d'un facteur 2 tout au long d'une même rotation, étant plus rapide à 180° qu'à 0°. Ils ont également montré que la position du centre de l'imageur (coordonnées déterminées par les pixels) n'est pas constante lors de la rotation du bras. Cela est dû à l'effet combiné de la gravité sur les bras robotisés, sur le tube à rayons X et sur le détecteur, et aussi de l'éloignement des 2 bras lors de la rotation. Pour le système étudié ici, un appareil de la

compagnie Elekta, l'amplitude de cette variation ne dépasse pas les 2 mm dans toutes les directions.

La **FIG. 3.4** illustre ces 2 observations. Ces défauts sont corrigés automatiquement lors de la phase de reconstruction par l'intermédiaire de courbes de calibration qui sont prises en compte par l'algorithme de reconstruction.

Oelfke et al. [113] ont également publié à ce sujet et insistent sur la nécessité de réaliser des calibrations géométriques régulières pour compenser l'incertitude de positionnement du bras.

a

b

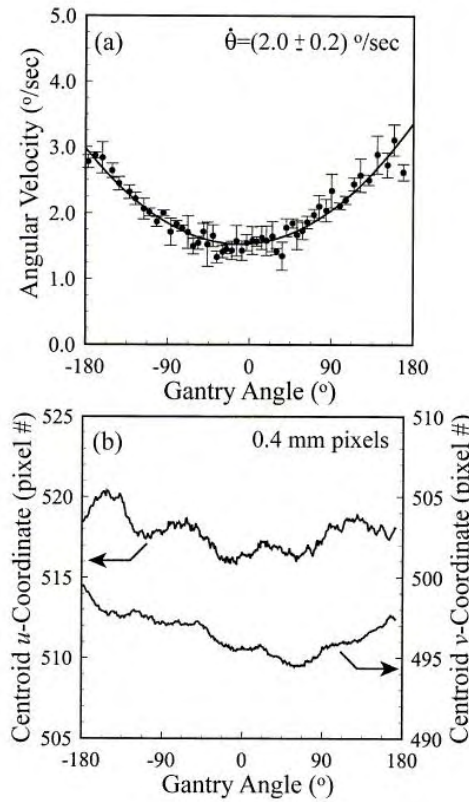


FIG. 3.4 - Variation de la vitesse angulaire du bras (en haut) et de la position du centre de l'imager (en bas) en fonction de l'angle de rotation. [112]

3.4.2 Limites du volume à imager

Étant donné que l'acquisition des données en CBCT se fait lors d'une rotation unique, il est important que le volume de l'objet soit acquis dans son intégralité dans le champ de vue ou field of view (FOV). Ainsi plus un objet est grand, plus le détecteur pour l'imager devra être grand. L'une des limites majeures des systèmes actuels réside justement dans la dimension du volume que l'on peut imager. Jaffray et al. [114], dans l'un des premiers papiers publiés sur les systèmes d'imagerie avec CBCT, ont précisé que le volume reconstruit était limité, pour le système étudié, à un cylindre de 26.5 cm de diamètre sur 26.5 cm de long pour les kV-CBCT. Cette limitation était liée à la taille maximale de matrice en silicium que pouvaient fabriquer les industriels. Cette taille de FOV convenait à des localisations situées dans la région de la tête et du cou, par contre pour des localisations situées dans la région pelvienne, on ne pouvait obtenir les

contours externes avec des détecteurs de cette taille. Pour pallier à cette limitation, Cho et al. [111] ont développé une méthode pour accroître le FOV reconstruit en décalant le détecteur par rapport à son axe central.

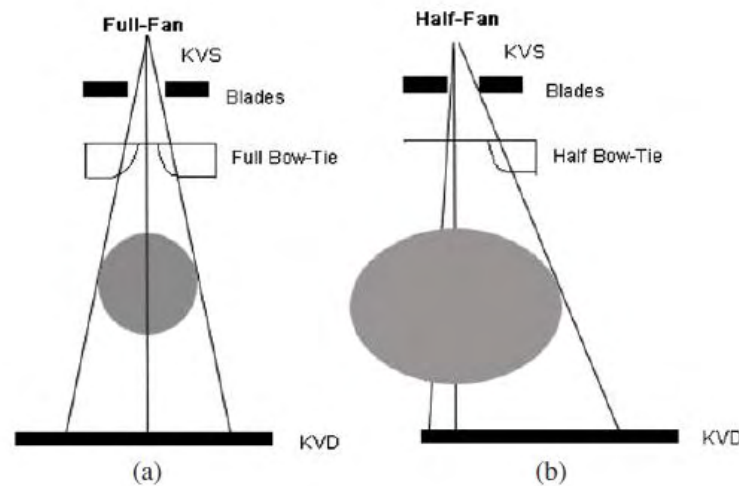


FIG. 3.5- Schéma montrant le décalage du détecteur kVD pour la réalisation des CBCT en mode full-fan en (a) et half-fan en (b). [115]

La **FIG. 3.5** illustre le déplacement du détecteur. Ainsi, lors des acquisitions half-fan, l'objet à imager est décentré (relativement, car en réalité c'est le détecteur qui est déplacé) par rapport à l'isocentre.

3.4.3 Défauts liés au système d'imagerie et corrections apportées en vue de calculer la dose avec les images CBCT

Pour effectuer des calculs de dose en 3D avec des images CBCT, comme le rappelle Morin et al.[108], [109], 2 conditions doivent être réunies et respectées. D'abord, il est nécessaire que l'intégralité du contour externe du patient soit contenue dans le jeu d'images. Ensuite, les images doivent être calibrées en densité électronique,

paramètre physique nécessaire et indispensable au système de planification de traitement (TPS). Différentes méthodes de calibration pour restituer ces nombres CT sur les images CBCT ont été publiées [108], [109], [116]–[118]. La relation entre les nombres CT contenus dans l'image et les densités électroniques doit être la plus stable possible pour un paramétrage (kV, mAs) donné, mais surtout stable dans le temps.

Du fait de la grande taille du détecteur, un grand nombre de photons atteint la surface sensible du détecteur kVD. Parmi ceux-ci, une faible portion constitue le signal utile, et une majorité de ces photons issus du rayonnement diffusé ambiant constitue du bruit et des artefacts dans l'image reconstruite. Il est nécessaire de corriger les images obtenues de tous ces défauts en vue de les utiliser pour une quelconque application clinique. Les méthodes de correction de ces artefacts liés au bruit constituent un secteur de recherches fondamental dans l'amélioration de la technique CBCT. L'un de ces défauts majeurs est le « cupping artefact » ou artefact en cuvette (lié au durcissement du faisceau).

3.4.3.1 Définition de l'artefact en cuvette

L'artefact en cuvette est un défaut d'homogénéité de l'image CBCT. Il résulte d'une sous-estimation des nombres CT au centre de l'image ce qui aboutit à une image dont le centre est foncé et les bords clairs (selon les niveaux de gris de fenêtrage et seuil sélectionnés).

Il se traduit sur l'image par un noircissement central lié à des faibles nombres CT comme le montre la **FIG. 3.6**. Il est alors aisé de comprendre que cet artefact, modifiant les nombres CT, compromet l'utilisation des images pour toute évaluation de dose. L'artefact en cuvette est lié à trois composantes principales [119] :

- Les photons diffusés : seuls les photons primaires sont utiles à l'élaboration de l'image, les photons diffusés contribuent à la création d'artefact et de bruit, du fait de la taille importante du kVD, une forte proportion de photons diffusés atteint le détecteur et

contribue à polluer le signal. Les conséquences principales sont la dégradation du contraste, l'irradiation à distance du patient et dans les cas de procédures interventionnelles, l'irradiation des opérateurs proches du patient.

- Le durcissement du faisceau X : à la traversée du patient, l'énergie moyenne du faisceau tend à augmenter du fait de l'absorption préférentielle des photons de faible énergie (filtration des faibles énergies) [120].

- Les corrections logicielles intrinsèques au détecteur : il est connu que la correction appliquée sur les gains des pixels centraux tend à amplifier le signal au centre de l'image pour pallier à une baisse de réponse de ces pixels centraux en absence d'objet.

Cet effet surestime encore plus le signal, quand un patient est placé dans le faisceau, augmentant d'autant le cupping artefact.

À ces 3 facteurs, il faut rajouter aussi le softening du faisceau, à savoir que le faisceau a tendance à être plus mou sur les bords, or, on sait que la réponse du détecteur varie avec l'énergie. Cet effet contribue donc aussi à l'artefact en cuvette. L'amplitude de l'artefact en cuvette augmente avec la taille de l'objet à imager et aussi, la localisation de l'objet dans le FOV par rapport au centre de l'imageur.

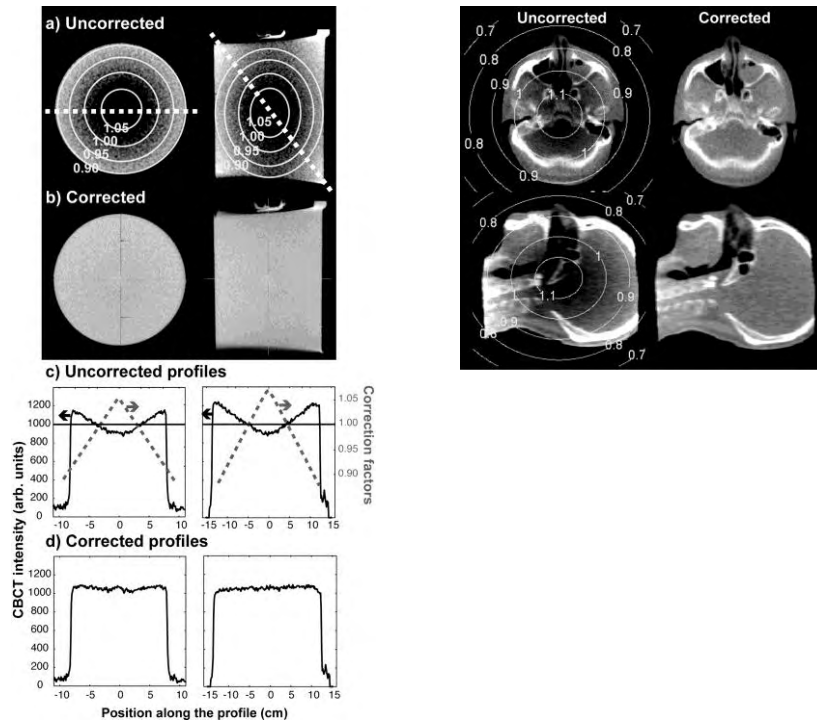


FIG. 3.6- Démonstration de l'effet de l'artefact en cuvette, à gauche les images sur objet-test, à droite les images cliniques. [109]

3.4.3.2 Méthodes de correction de l'artefact en cuvette

Diverses méthodes de correction de cet artefact ont été publiées, aussi bien en mode kV-CBCT que en mode MV-CBCT, sachant que les méthodes développées dans un cas ne sont pas directement applicables à l'autre.

Lors de la présentation de sa méthode, Petit et al. [118] fait un tour d'horizon résumant de façon exhaustive les différentes stratégies actuellement disponibles.

Chen et al. [121], à partir du MV-CBCT d'un fantôme cylindrique homogène, a dérivé des facteurs de correction de *l'artefact en cuvette* corrélés à la localisation spatiale dans ce fantôme. Après avoir appliqué ces facteurs sur des images de tête et cou d'un fantôme anthropomorphe, ils ont été capables d'obtenir des distributions de dose acceptables similaires à celles obtenues avec un CT conventionnel. En mode MV-

CBCT aussi, Morin et al. [109] contourne le problème en modélisant le diffusé avec une fonction elliptique centrée sur le détecteur, en se basant sur des mesures effectuées avec des fantômes uniformes de tailles finies. De cette fonction, des facteurs de correction sont mesurés pour des fantômes cylindriques de 16 et 24 cm. Pour des géométries différentes, les valeurs sont interpolées ou extrapolées. Les nombres CT des voxels appartenant à une ellipse donnée sont multipliés par le facteur de correction de cette ellipse. Les images corrigées montrent une diminution drastique de l'artefact en cuvette passant de 28% et 32% en axial et en longitudinal respectivement à moins de 5% dans toutes les directions après application de la correction. Un des inconvénients majeurs de cette méthode est qu'elle demande de multiplier les mesures avec différentes géométries pour obtenir des facteurs de correction tenant compte de toutes les configurations possibles. Les résultats sont présentés dans la **FIG. 3.6**, où on voit une nette homogénéisation des niveaux de gris sur les images produites aussi bien pour les fantômes que pour les images cliniques. Spies et al. [122] en mode MV-CBCT encore, a utilisé des méthodes de simulation Monte-Carlo pour éliminer le diffusé des images en leur appliquant un modèle linéaire quadratique tenant compte de la variation de sensibilité du détecteur et de durcissement du faisceau, pixel à pixel. Il obtient une réduction de l'artefact en cuvette de 30 à 8%.

Le modèle de correction proposée par Petit et al. [118] corrige à la fois, le diffusé provenant de l'objet, l'effet de durcissement du faisceau ainsi que de softening (adoucissement) du faisceau, et l'effet de dépendance en énergie de la réponse du détecteur. Cette correction est basée sur des méthodes de calcul itératif.

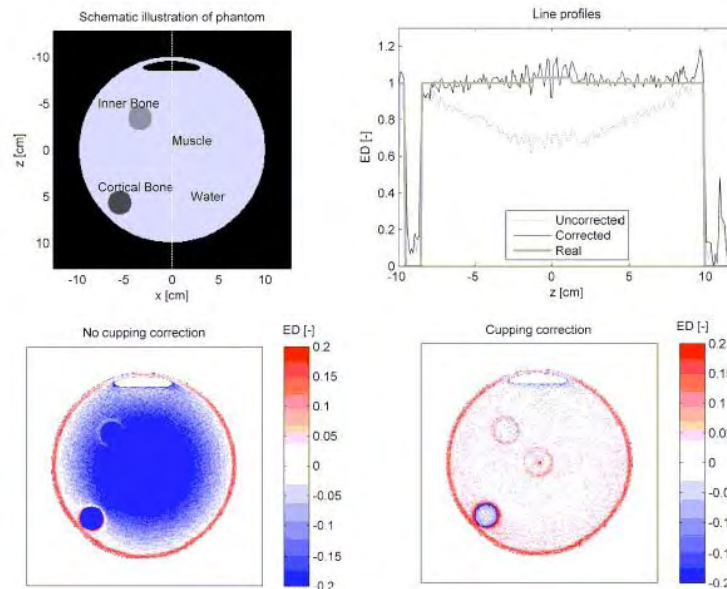


FIG. 3.7- Réduction de l'artefact en cuvette par la méthode de Petit et al. [118]

Il est à noter que dans cette méthode, il n'est pas nécessaire d'avoir la connaissance préalable de la géométrie ou de la composition de l'objet. Pour tous les fantômes testés (à géométrie variable, de densités variables, anthropomorphiques, homogènes et hétérogènes) l'artefact en cuvette a été supprimé des images et les erreurs sur la dose résultant de ces manipulations décroît de 7 à moins de 1% au centre des images. La méthode a été testée sur de nombreuses configurations de fantômes, avec là aussi des résultats très satisfaisants. La **FIG. 3.7** illustre un des exemples de réduction de cet effet obtenu avec un fantôme contenant différentes densités. Jarry et al. [123] ont développé une technique de correction de l'artefact en cuvette pour les imageurs kV, basée sur des simulations de type Monte Carlo. Ils ont commencé par modéliser l'imageur dans un premier temps, puis ils ont utilisé cette modélisation pour obtenir des modèles de diffusé simulés qu'ils enlevaient des projections natives. Avec cette méthode, ils parviennent à améliorer le contraste de 3% pour des zones de bas contraste et jusqu'à 11% pour des zones de haut contraste. La **FIG. 3.8** montre un profil réalisé dans une zone homogène avec et sans correction de l'artefact en cuvette.

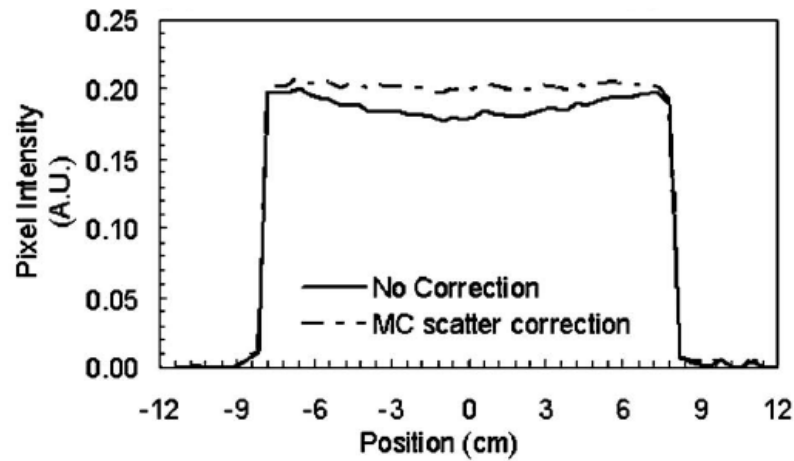


FIG. 3.8 - Profil tracé dans une zone de contraste homogène avec et sans correction de diffusé avec Monte Carlo (MC). [123]

3.5. Caractérisations des déplacements mécaniques du système d'imagerie embarquée en mode d'acquisition volumique

Dans un premier temps il est nécessaire de caractériser les déplacements mécaniques de l'appareil afin de connaître ses limites mécaniques intrinsèques, ceci dans l'optique de valider les informations anatomiques et mécaniques fournies par le CBCT.

3.5.1 Description des tests et matériels utilisés

Avant la description proprement dite des tests, une brève description du processus de repositionnement s'impose. Une fois le patient placé sur la table, ce processus de repositionnement s'effectue de manière séquentielle comme suit : acquisition du CBCT, fusion des images CBCT avec une référence qui est le CT de

planification, restitution des décalages entre la position du CT et celle du CBCT et la dernière étape est l'application des décalages sur la table de traitement suivie du repositionnement lui-même. Cette dernière étape est quantifiée par une mesure sur la table alors que l'étape précédente est purement logicielle. Ces différentes étapes sont présentées sur la **FIG. 3.9**. Nous proposons une méthodologie pour quantifier la précision de chaque étape en termes de déviation standard (DS) en substituant un objet-test ou fantôme à un patient.

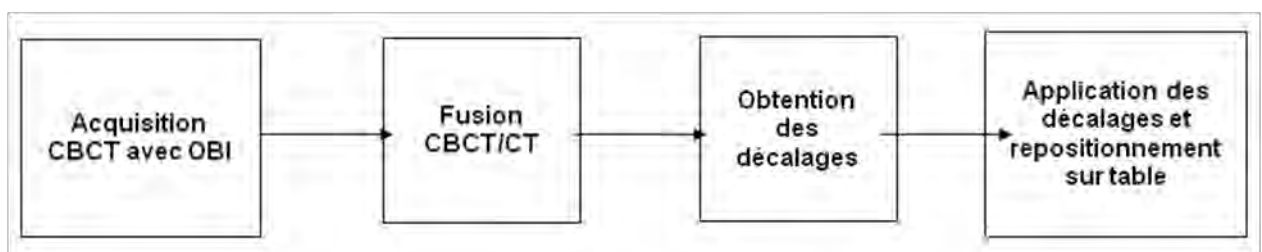


FIG. 3.9- Etapes d'utilisation de l'OBI en vue du repositionnement automatique d'un patient

Cet objet-test est présenté à la **FIG. 3.10**, il s'agit du fantôme Marker-Block® de la société Varian, utilisé en clinique dans les contrôles de qualité de l'OBI. Ce fantôme est un parallélépipède en plastique contenant des marqueurs radio-opaques. Il est placé sur la table de traitement à l'aide d'une barre de fixation précise.

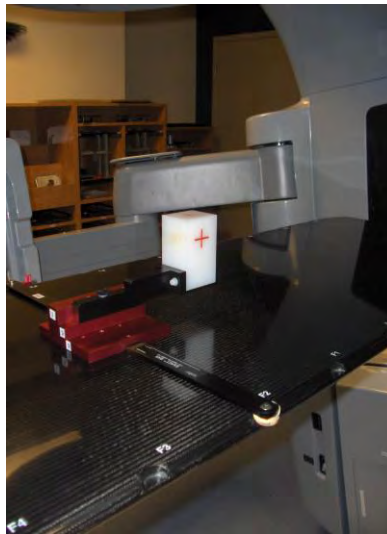


FIG. 3.10- Photo du fantôme Marker Block® positionné sur la table de traitement

3.5.2 Méthodologie du calcul de la précision globale de l'OBI®

Pour chaque étape des mesures sont répétées en effectuant des CBCT successifs. Lors de la fusion, la déviation standard (DS) σ_{Ma} , (*Ma* pour marqueurs) pour la précision du logiciel est obtenue. Pour la deuxième étape, c'est la DS pour le transfert à la table σ_{Soft} qui est obtenue. Enfin la troisième DS σ_{Tab} quantifie la précision mécanique de la table de traitement. Le fantôme est placé à l'isocentre puis déplacé hors de la position de référence avec des décalages contrôlés et connus sur les 3 axes x, y et z. Une acquisition CBCT est faite avec le fantôme dans ces différentes positions et les décalages obtenus par le logiciel sont appliqués sur la table de traitement lors d'un repositionnement automatique. Des mesures physiques des déplacements de la table sont effectuées pour vérifier la conformité entre les mouvements mécaniques de la table et les décalages proposés par le logiciel.

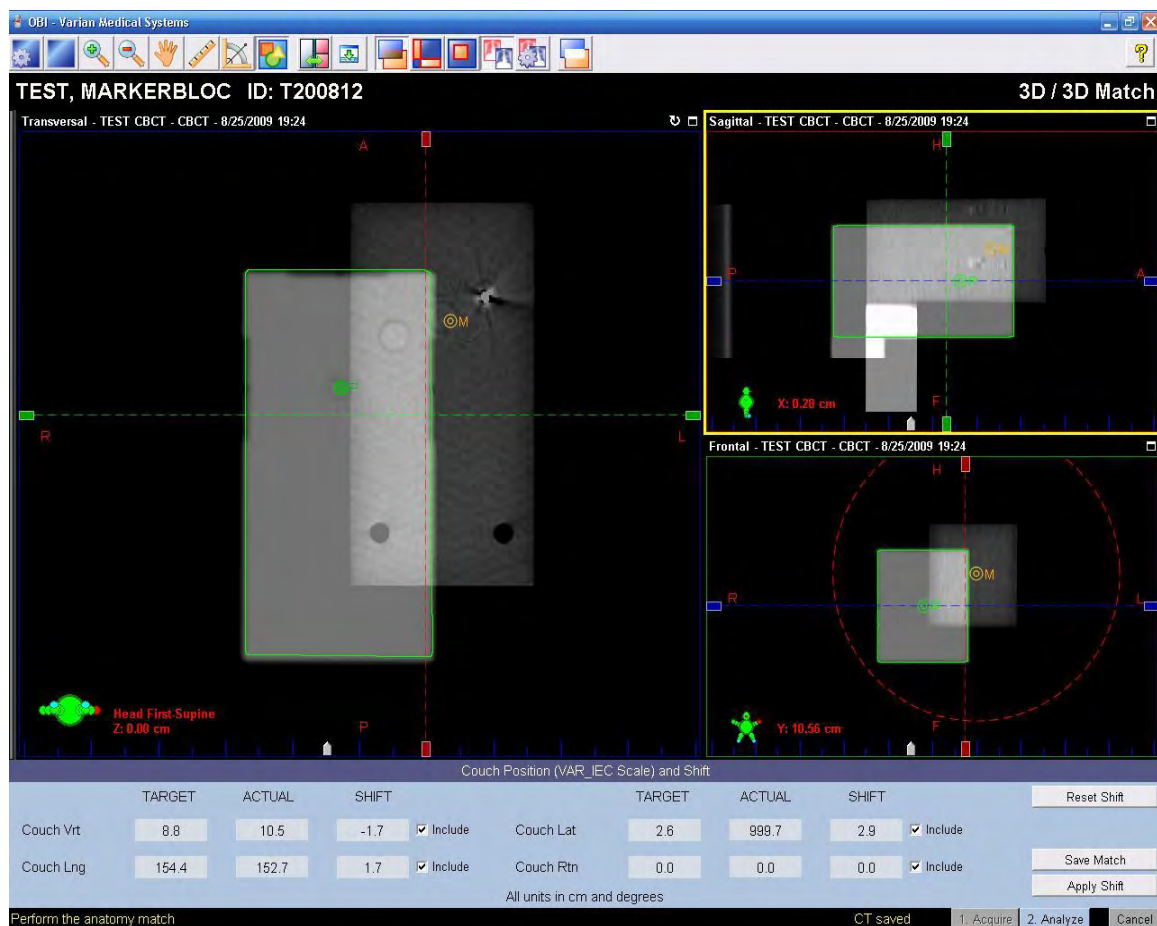


FIG. 3.11- Capture d'écran du logiciel de fusion de l'OBI® lors d'un repositionnement automatique.

Les CBCT ont été acquis avec le filtre half-fan et une dimension de FOV de 45 cm en utilisant les 2 sens de rotation (horaire et anti-horaire) pour diminuer un éventuel biais lié au sens de rotation de l'appareil. Des décalages de 1, 2 et 5mm en positif et négatif ont été introduits. La **FIG. 3.11** représente une capture d'écran de l'affichage du mode de fusion du module 3D en vue de l'obtention des décalages.

Une fois les erreurs résiduelles obtenues pour chaque étape du repositionnement, les DS calculées sont combinées pour obtenir l'erreur résiduelle de l'ensemble de la chaîne. La combinaison des erreurs est une combinaison linéaire quadratique donnée par les équations (3.1) et (3.2).

$$\sigma_n = \sqrt{\frac{1}{k_n} \sum_{i=1}^{k_n} (u_{n,i} - m_n)^2} \quad (3.1)$$

avec σ_n la définition de l'écart-type de la série n de k_n mesures $u_{n,i}$ de moyenne m_n .

Pour N séries, on obtient l'écart-type total par :

$$\sigma = \sqrt{\sum_{n=1}^N \left[\frac{1}{k_n} \sum_{i=1}^{k_n} (u_{n,i} - m_n)^2 \right]} = \sqrt{\sum_{n=1}^N \sigma_n^2} \quad (3.2)$$

Ainsi pour revenir à notre cas, et avec plus de 300 mesures effectuées, on obtient la DS pour chaque étape du repositionnement: σ_{Ma} , σ_{Soft} et σ_{Tab} respectivement pour la détection des marqueurs, la restitution des décalages par le logiciel et le repositionnement de la table. On note σ_{Tot} la DS totale du système de repositionnement automatique.

3.5.3 Résultats de la caractérisation mécanique

La déviation standard pour la détection des marqueurs radio-opaques est de 0,58 ; 0,57 et 0,51 mm respectivement pour les axes x, y et z. Pour la capacité du logiciel à restituer les décalages suite à des mesures répétées de déplacements connus, on trouve une déviation de 0,82 ; 0,89 et 0,63 mm, respectivement pour les axes x, y et z. Et enfin l'écart-type pour la reproductibilité de repositionnement de la table est de 0,88 ; 0,72 et 0,56 ; respectivement dans les 3 axes x, y et z. La combinaison quadratique de ces 3 déviations donne la déviation globale du système, soit 1,34 ; 1,26

et 0,99 mm respectivement en x, y et z. L'épaisseur de coupe sélectionnée est de 2,5 mm.

Le **TAB. 3.1** reprend l'ensemble des résultats précités.

Résultats (mm)	x	y	z
σ_{Ma}	0,58	0,57	0,51
σ_{Soft}	0,82	0,86	0,63
σ_{Tab}	0,88	0,72	0,56
σ_{Tot}	1,34	1,26	0,99

TAB. 3.1 - Résultats de la caractérisation mécanique de l'OBI®

3.5.4 Discussion et conclusion sur la caractérisation mécanique

Après plus de 300 mesures répétées, une méthodologie simple d'évaluation de la précision mécanique d'un système de repositionnement a été testée et mise en place. Cette méthode permet d'obtenir la précision mécanique et logicielle de base mais bien sûr ne tient pas compte de mouvements physiologiques liés au patient (mouvement inter ou intrafraction) ni les éventuelles déformations. La précision géométrique calculée ici, selon la définition de van Herk et al. [96] correspond plus à une erreur systématique qui rentrerait dans la composition de la composante Σ vu dans la section 2.2.5 et l'équation (2.1). Avec des précisions de repositionnement autour du mm, on peut dire que l'équipement testé offre une solution fiable et robuste pour le repositionnement quotidien des patients en radiothérapie. Ces résultats sont en accord avec les spécifications annoncées par le constructeur.

3.6. Mesure de dose en technique CBCT

3.6.1 Pourquoi mesurer la dose délivrée lors d'un examen d'imagerie utilisé en radiothérapie?

En 2004, Aird [124] dans un éditorial du *British Journal of Radiology*, attire l'attention de la communauté scientifique sur la dose additionnelle reçue par le patient en radiothérapie, du fait de sources autres que la source primaire de radiation. Ces autres sources ont diverses origines. Elles peuvent provenir du rayonnement secondaire de la tête de l'accélérateur notamment, mais aussi et surtout des procédures d'imagerie réalisées dans le cadre du traitement depuis le CT de planification aux images acquises dans le cadre de l'IGRT. Cette dose additionnelle attribuée à l'imagerie connaît une forte croissance avec la multiplication des images acquises dans la salle de traitement [125]. Dans la plupart des centres utilisant l'IGRT, la dose additionnelle liée à l'imagerie est rarement compilée quantitativement voire reportée dans les dossiers des patients. Ceci représente une lacune et dans l'optique d'amener la communauté à y réfléchir plus avant, l'AAPM dans son rapport 95 du TG75 [125] préconise des procédures de limitations de ces doses à leur niveau minimal ainsi que des procédures d'optimisation dans la droite lignée du principe ALARA. Les rayonnements ionisants exposent à deux types de risque : les risques déterministes et les risques probabilistes. Les dommages principaux liés aux risques déterministes se manifestent par des brûlures de la peau et des cataractes. Pour les risques probabilistes, les effets à long terme peuvent provoquer des cancers secondaires radio-induits. Cependant, il est important de

garder en tête que ces cancers radio-induits ne sont pas la conséquence de la seule dose additionnelle liée à l'imagerie (parce que d'une part, la question de ces cancers radio-induits se posait bien avant l'avènement de l'IGRT) mais plus de l'effet combiné du traitement et de l'imagerie associée. Cela étant dit, il est nécessaire d'adapter les protocoles d'imagerie pour optimiser le bénéfice coût/risque pour chaque patient. En effet, la gestion de cette dose ne sera pas faite de manière identique pour un jeune patient traité pour une malformation artério-veineuse que pour un patient âgé traité pour une prostate. De même, d'autres paramètres tels que le sexe et la pathologie sont à prendre en considération. Des méthodes de quantification de la dose reçue lors d'examen CBCT ont été proposées dans la littérature avec à chaque fois une réflexion sur les problématiques rencontrées.

3.6.2 Problématique et formalisme de la mesure de dose en mode CBCT

Islam et al. [126] ont proposé un formalisme avec des mesures expérimentales effectuées sur un fantôme homogène d'eau et avec une chambre à ionisation de type Farmer de 0,6 cc. Ils ont évalué les doses d'imagerie en simulant un traitement de 30 fractions sur la région pelvienne pour 3 modalités d'imagerie : 2 clichés orthogonaux en imagerie MV, 2 clichés orthogonaux en imagerie kV et 1 CBCT. Avec leurs paramètres d'acquisition, ils ont estimé la dose par session pour les 3 modalités à 7 cGy, 0,25 mGy et 2,3 cGy respectivement pour les clichés d'imagerie portale, les clichés kV et l'imagerie CBCT. Même si la dose délivrée par l'imagerie CBCT est trois fois moindre que celle délivrée par l'imagerie portale, avec la recherche de plus grande précision et avec le fait que les acquisitions sont parfois répétées, cela résulte en bout de ligne à des doses avoisinant 1 Gy en fin de traitement. Dans cette étude, les mesures en surface, sur

fantôme ont été validées par des mesures in vivo avec des MOSFETS et les différences moyennes obtenues étaient de 0,08 cGy. Enfin il est important de noter, comme le soulignent les auteurs que la dose due au CBCT est répartie sur un plus grand volume que le volume traité. Aussi la dose par fraction reçue lors d'un CBCT est d'un point de vue radiobiologique, très différente de celle délivrée lors du traitement, ce qui complexifie sa prise en compte dans la dose de prescription. Dans une autre optique, Hyer et al. [127] reprend la méthodologie de la mesure de dose en CT conventionnel pour l'appliquer à l'imagerie CBCT. Une chambre crayon de 10 cm de long et un fantôme conventionnellement employés en radiologie pour la mesure du CTDI, indice de dose CT (CT Dose Index) sont utilisés. Les auteurs mettent en avant le côté pratique de leur méthode surtout lié à la disponibilité du matériel, mais en soulignent aussi les limites. En effet, la mesure de dose avec une chambre crayon est une méthodologie adaptée à la tomographie avec faisceau en éventail ce qui n'est pas le cas de la tomographie conique. Le CTDI est une mesure de dose normalisée pour l'épaisseur de coupe de l'examen, la dose mesurée tenant donc compte du diffusé provenant des coupes adjacentes à la coupe passant par le centre de la chambre, or en CBCT, une seule rotation est utilisée pour la réalisation de l'examen. Les géométries ne sont donc pas les mêmes. Il en résulte que la mesure de CTDI avec chambre crayon, peut sous-estimer la dose au centre. Cette assertion est défendue par d'autres auteurs dont Amer et al. [128] et Fahrig et al. [129]. Néanmoins, Osei et al. [130] rapporte que la différence de mesure faite avec une chambre de type Farmer se situe dans une fourchette de 2 à 5%. La mesure de dose avec la méthodologie du CTDI (et une chambre crayon) reste donc un indicateur acceptable de la dose délivrée lors des différentes acquisitions CBCT et prend l'appellation de CDBI pour indice de dose CBCT (par analogie au CTDI). Les mesures

de CDBI au centre et en périphérie sont affectées d'un facteur pour donner le $CBDI_w$ ou pondéré tel qu'indiqué par l'équation (3.3) :

$$CBDI_{100}^w = \left(\frac{1}{3}\right) CBDI_{100}^{centre} + \left(\frac{2}{3}\right) CBDI_{100}^{périphérie} \quad (3.3)$$

L'indice 100 se réfère à la longueur de la chambre, soit 100 mm. Par simplicité on écrit $CBDI_w$ pour la suite du document. Pour les protocoles couramment utilisés en routine, ils rapportent pour l'OBI des $CBDI_w$ de 5,17 mGy pour le protocole d'acquisition de la tête; 6,14mGy pour le thorax et 21,57 mGy pour le pelvis.

Song et al. [131] ont effectué les mesures de $CBDI_w$ mais cette fois avec une chambre de type Farmer de 0,6 cc. Ils obtiennent pour l'OBI des niveaux de doses allant de 1,1 à 8,3 cGy avec la dose la plus élevée mesurée pour le protocole d'acquisition de la région anatomique ORL en mode full fan. La dose pour le protocole de prostate était de 5,4 cGy. À première vue, on pourrait croire que les résultats rapportés dans les 2 études précédentes divergent mais la différence pour le protocole de prostate s'explique par l'utilisation de paramètres d'acquisitions différents notamment les mAs. Les doses restent néanmoins comparables lorsque l'on normalise par ce paramètre.

D'autres auteurs ont communiqué sur des mesures de doses à la peau, réalisées avec des détecteurs à thermoluminescence (TLD). Selon Wen et al.[115], avec l'OBI, les doses moyennes rapportées sont, dans la direction antéro-postérieure de 3 à 6 cGy pour des mesures à des points séparés de 20 à 33 cm, 4 cGy en moyenne à gauche et 2,6 cGy à droite pour la direction latérale. La différence de dose entre la droite et la gauche s'explique par plusieurs raisons. Premièrement la rotation de la source kV commence et finit à gauche du patient. De plus, la vitesse de rotation du statif de l'accélérateur linéaire diminue vers la fin de la rotation alors que le débit du tube à rayons X reste constant, donc plus de dose est délivrée en fin de rotation. Enfin la rotation se fait sur

370°, donc il existe une zone de recoupe de 10° sur le côté gauche. Cette équipe rapporte également une diminution de la dose latérale de 12% par rapport à un positionnement classique centré à l'isocentre en baissant la table lors de l'acquisition du CBCT. Kan et al. [132] ont également communiqué sur des mesures de doses avec TLD et rapportent une dose moyenne de 5,4 cGy pour le scan du pelvis. Il est à noter que ces valeurs correspondent à l'ancien protocole Pelvis. Depuis, les principaux constructeurs ont intégré ces différentes études dans leur développement et proposent maintenant des protocoles d'acquisition adaptés à chaque localisation en termes de kV, mAs et amplitude d'acquisition pour obtenir un meilleur couple qualité d'image et dose.

3.6.3 Mise en œuvre des mesures de doses kV CBCT à l'Hôtel-

Dieu de Québec

3.6.3.1 Matériels et méthodes

Le matériel de mesure est composé de la chambre crayon de marque Unfors Instruments avec le module de lecture de dose ainsi que le fantôme en acrylique associé tel que présenté sur la **FIG. 3.12**. Le fantôme possède 5 positions d'insertion de la chambre pour effectuer les mesures : 4 en périphérie et 1 centrale.



FIG. 3.12 - Photo du matériel utilisé pour la mesure du CDBI_w

À chaque position d'insertion, un CBCT est réalisé et la mesure de la dose est enregistrée. Les résultats présentés ici concernent seulement les protocoles d'imagerie de la prostate à savoir en mode Pelvis Spot Light (125 kV, 80 mA, 25 ms sur 200° de rotation du gantry avec filtre full fan) et Pelvis XL (125 kV, 80 mA, 26 ms sur 360° de rotation du gantry avec filtre half fan) qui est un mode d'acquisition spécial mis en place à l'Hôtel-Dieu de Québec, pour les patients volumineux.

3.6.3.2 Recommandations de la compagnie Varian

Pour comparer nos mesures nous nous sommes basés sur les recommandations de la compagnie Varian [133]. Ils avancent des doses allant de 2 mGy à 19 mGy pour le CDBI_w.

3.6.4 Résultats

Les mesures à l'un de nos accélérateurs montrent des doses en mGy allant de 14,4 mGy pour le mode Pelvis Spot Light et de 54,4 mGy pour le mode Pelvis XL. Ces doses sont en adéquation avec les spécifications du fabricant.

3.6.5 Conclusion sur la mesure de dose

En imagerie diagnostique, la règle générale à appliquer lors de l'utilisation de rayons X est le principe ALARA, acronyme signifiant « As Low As Reasonably

Achievable ». Pour l'IGRT, c'est le même principe qu'il est recommandé de suivre. Cependant la problématique du management de la dose en radiothérapie est différente de celle en radiodiagnostic. Ceci s'explique premièrement, parce que la dose délivrée en IGRT vient s'ajouter à une dose de traitement déjà élevée. Ensuite, parce que la haute conformité en dose des traitements n'a de bénéfice pour le patient que si le traitement est délivré exactement dans la même configuration anatomique interne que lors de la planification, laquelle condition est vérifiée par imagerie CBCT. En adaptant les paramètres d'acquisitions, kV et mAs, ainsi que la taille de la région imagée, il est possible de réduire la dose liée à l'imagerie, tout en maintenant une qualité d'image suffisante permettant d'obtenir des informations utiles au traitement. Pour l'imagerie CBCT, les constructeurs ont fait des efforts considérables en adaptant les géométries d'acquisition, en diminuant la rotation de 360° à 200° par exemple, en permettant de modifier les FOV, les épaisseurs de coupe, et les paramètres de reconstruction du scan au lieu de réaliser une autre acquisition et en permettant l'utilisation de filtres atténuateurs. Tout en gardant en tête le principe ALARA, il est aussi recommandé de connaître les doses délivrées par les équipements couramment utilisés. Pour ce faire, des méthodologies de mesures quantitatives de la dose ont été proposées, la plus répandue étant la mesure du CDBI_w . Cependant cette mesure a des limites non négligeables, outre le fait qu'elle n'est pas complètement adaptée à la géométrie du CBCT, elle n'est pas rattachée à un patient mais plus au protocole utilisé pour l'acquisition du CBCT [127]. D'autre part, le CDBI_w étant une mesure pondérée des doses en surface et en profondeur, l'information de dose en surface et donc à la peau est perdue. Or nous savons que c'est une information importante pour les gammes d'énergie utilisée. Aussi, pour les acquisitions asymétriques, la mesure de dose CBCT avec la méthodologie du CDBI_w est impossible. Il est donc pratique à des fins de comparaison entre différents

équipements d'utiliser le $CBDI_w$ par contre pour ce qui est de documenter le dossier patient, l'information apportée par cette mesure reste limitée. À ce sujet, les auteurs du groupe de travail de l'AAPM sur la dose administrée en cours de radiothérapie [125], suggèrent qu'il est plus intéressant de documenter le dossier avec le plus d'information possible comme la technique utilisée, les paramètres d'acquisitions et la dose efficace correspondant à la région anatomique traitée. Ainsi, on peut déduire une probabilité de cancer induit tel que proposé par la Commission Internationale de Radioprotection [134]. Ce calcul de risque est certes entaché d'approximations (basé sur l'extrapolation linéaire sans seuil) mais il a le mérite de tenir compte de l'anatomie du patient et donc de se rapprocher d'une mesure personnalisée. Certains auteurs ont proposé des méthodes de mesures qui semblent plus adaptées à l'imagerie CBCT, c'est le cas de Mori et al. [135], ou Dixon et al. [136]. Cependant ces méthodes quoique publiées à l'état expérimental n'ont pas eu de transposition en routine clinique. D'autres auteurs ont pris le problème à la racine, ils proposent d'inclure la dose liée à l'imagerie dès la planification de traitement. C'est le cas d'Alaei et al. [137]–[139], qui ont modélisé les faisceaux d'imagerie kV dans le système de calcul et englobé la dose additionnelle dans la dose thérapeutique. Même si ce n'est pas l'objet de ce travail, nous pouvons noter que la problématique de la dose additionnelle se pose aussi pour l'imagerie MV CBCT. Il est cependant plus facile d'évaluer cette dose car les faisceaux servant à l'acquisition des images sont classiquement modélisés dans les systèmes de planification, et une comparaison calcul versus mesures est plus facilement réalisable en pratique. Des auteurs comme Isambert et al. [140], Miften et al. [141] ont proposé des méthodologies pour prendre en compte les doses d'imagerie MV CBCT dès la planification dosimétrique.

L'idée concernant la dose additionnelle d'imagerie en radiothérapie adaptative, n'est pas de garder en tête le principe *ALARA stricto sensu* pour une réduction de la dose à

tout prix. L'idée serait de développer des protocoles d'acquisition optimisés (et optimisables par patient) tout en restant efficaces de manière à avoir le maximum d'information avec le minimum de dose possible. Au lieu de « As low as reasonably achievable », ce serait « As low as efficiently achievable », une dose non seulement la plus basse possible, mais aussi la plus efficace possible.

3.7. Conclusion

Les systèmes d'imagerie offrant la technologie CBCT représentent aujourd'hui un apport indéniable dans l'arsenal thérapeutique proposé lors de traitement du cancer de la prostate. Ces équipements sont de plus en plus facilement accessibles et font partie de la routine de la radiothérapie moderne. Le gros avantage est qu'ils permettent d'avoir accès aux informations volumiques du patient sans le déplacer de la table de traitement. L'image acquise permet non seulement d'effectuer des corrections de positionnement du patient en temps réel mais aussi de potentiellement prendre en compte les modifications de volumes des organes cibles et sains afin de corriger la planification dosimétrique pour la fraction suivante. Cette imagerie volumique peut aussi servir à la quantification de la réponse de la tumeur au traitement. Néanmoins, l'une des principales limitations reste la dose additionnelle occasionnée lors de ces acquisitions d'images mais des solutions existent pour la prise en compte de cette dose.

**Chapitre 4. Vers une adaptation dosimétrique
des plans de traitement en radiothérapie de
prostate : Continuous Offline Replanning
(COR) ou la planification continue offline**

Le Chapitre 4, présenté sous forme d'un article soumis, décrit la méthodologie de planification continue offline ou COR qui est le cœur de ce travail de thèse. La méthode COR utilise des plans de traitement pré-calculés dans une base de plans qui est construite au fur et à mesure de la délivrance des premières fractions de traitement. L'idée sous-jacente est de trouver le plan de traitement du jour, sélectionné dans la base de plans selon l'anatomie du jour du patient. Dans un premier temps, la méthode générale est présentée puis plusieurs solutions de sélection du plan du jour sont testées et illustrées avec des exemples cliniques. Ces méthodes de sélection sont comparées par différentes métriques et les résultats en termes de couverture de dose et protection des OAR sont également expliqués. Les problématiques et solutions apportées sont également abordées dans ce chapitre ainsi que des suggestions pour des applications futures.

Automatic process for treatment plan selection in a novel online/offline approach for adaptive replanning using daily Cone Beam CT imaging

Abstract

Purpose: In this work a new adaptive treatment strategy using cone-beam CT and a methodology to adequately insure daily target coverage is presented.

Materials and methods: Continuous Offline Replanning (COR) is a dose adaptive IGRT strategy where a daily treatment plan at a given fraction is selected from a patient-specific database (DB). Plans available in the DB are plans optimized on each of the prior patient specific CBCTs plus the initial CT plan. COR strategy was tested on 5 IMRT prostate patients receiving 76 Gy. Different plan-selection methods were evaluated based on either PTV coverage or daily IMRT cumulative composite objectives cost function (CCOCF): (1) a standard IGRT strategy (IGRT_0) with rigid-registration only; (2) an optimal online replanning (IGRT_Opt) using the daily CBCT, (3) COR_Gold, based on the a priori knowledge of all daily optimized COCF, (4) COR_Algo, a semi-automated process with manual selection of 6 reference anatomical points on daily CBCT with an algorithm finding the best match in the DB, (5) COR_Hum where operators had to visually select on CBCTs the most appropriate plan available, and (6) COR_Ran, a strategy with random plan selection. Finally organs at risk (OAR) dose volume histograms (DVH) parameters are also considered.

Results: Average values of COCF increase from 0.02 (IGRT_Opt) to 1.51 (IGRT_0) (the lower the value, the better). In ascending cost function ranking, selection goes from $IGRT_Opt < COR_Gold < COR_Algo < COR_Hum < COR_Ran \approx IGRT_0$. This is

correlated with PTV coverage selection and complies with OAR tolerance. COR_Algo performs better than humans while only taking 2 minutes additional time in non-optimized treatment routine delivery.

Conclusion: Selection process based on geometrical information proved to be more efficient and consistent than human selection only. IGRT with the COR process is an efficient method for dose adaptation to volume with minimal change to current clinical workflow.

Key words: Adaptive radiation therapy, CBCT, IGRT

4.1. Introduction

Dose escalation in prostate cancer treated with radiation therapy is highly recommended and extensively reported. When comparing tumor dose responses on a series of 375 patients treated with 3DCRT, Hanks et al. [142] reported a significant increase in tumor dose response with no biochemical failure after 2 years from 72% to 85% for patients treated with doses ≥ 71 Gy, they also observed similar results in the long term [143], [144]. Zelefsky et al. [145], [146] also came with similar conclusions. With dose escalation the urge for accurate dose delivery is high. At the same time, the prostate gland is subject to internal motion because of the vicinity of organs at risk, mainly the rectum and bladder. The extent of prostate motion is well documented, [75], [79], [80], [147]–[159]. The observed standard deviations range from 0.5 to 1 mm in the right-left direction, to up to 11 mm in the antero-posterior direction. The impact of prostate motion on tumor control probability has been studied in the literature and

evaluated. It has been demonstrated that the rectum filling plays a major role in the relative prostate movement. Van Herk et al. [79] showed that the prostate position is strongly correlated with the rectum filling specially in the antero-posterior direction for translation and rotation, De Crevoisier et al. [72] exposed how a distended rectum on CT planning increased the risk of biochemical and local failure rate of radiation therapy. Heemsbergen et al. [160] confirmed the decrease of freedom from clinical failure and estimated that it was 15% at 5 years.

Different solutions were proposed to address the rectum filling issue. For instance, Fiorino et al. proposed to carefully empty the rectum by means of self-administered enema prior to the CT planning and each treatment fraction [83], but one can easily understand that not all patients can comply with such procedure so it cannot be easily generalized. On the contrary, different teams reported the use of a rectal balloon with satisfying results, but once again, due to patients' compliance this procedure cannot be generalized [84]–[86]. Additionally, prostate motion does not seem to follow a particular pattern as reported by Kupelian et al.[90]. These facts demand that the prostate gland be carefully monitored during radiation therapy and be treated on an adaptive manner in order to account for daily changes. The introduction of imaging technologies inside of the treatment vault gives access to more patient anatomy information on a daily basis. This information could be used to treat the patient on an actual anatomy basis instead of treating him with a plan calculated on an anatomy a few weeks old.

Image guided radiation therapy (IGRT) techniques with Cone-Beam CT (CBCT) have been reported to ensure patient positioning [161]–[163]. CBCT also gives access to the daily 3D anatomy thus allowing the online tracking of anatomical changes during treatment. Adaptive radiation therapy (ART) using CBCT is promising to take into

account patient anatomy changes and then to adapt the dose during the treatment delivery.

This paper aims to introduce a novel hybrid radiation therapy technique based on daily 3D patient imaging and dose recalculation on each daily CBCT as well as a plan selection method to ensure satisfying target coverage while respecting organs at risk (OAR) tolerance.

We introduce *Continuous Offline Replanning* or COR. First, “*continuous*” refers to the adaptive process that takes place throughout the entire treatment course; “*offline*” refers to the fact that the major part of the process takes place while the patient has been discharged from the treatment couch; “*replanning*” refers to the process of generating a new plan at each fraction of the treatment. It is thus a hybrid adaptive strategy since the decision is made while the patient is still on the couch but referring to actions prepared while the patient is discharged, as referred in literature by Kupelian and al. [90].

4.2. Materials and Methods

4.2.1 Patient planning

This work is based on a retrospective analysis of 5 prostate cancer patients with low and intermediate risk cancer treated at Clinique du Pont de Chaume (Montauban, France).

The treatment aim was to deliver a 76 Gy IMRT plan with 7 fields at 2 Gy per fraction, calculated on the planning CT. The 5 patients had a daily CBCT image taken at each treatment fraction acquired on a Varian Trilogy linear accelerator equipped with an On-Board Imager® capable of kV CBCT.

Daily kV CBCT datasets were acquired for: (1) patient repositioning based on prostate soft tissue manual match; (2) off-line generation of an anatomy-of-the-day optimized 7-beam IMRT plan. All the plans were calculated on Pinnacle³ version 8.0m treatment planning system with the same dosimetric recipe for each plan as shown in **TAB. 4.1**.

Structures	Type of constraint	Value (cGy)
PTV	Min Dose	7752
	Max Dose	7980
Rectum	Max DVH	4000/ 55% volume
Bladder	Max DVH	4000/ 55% volume
Right femoral head	Max DVH	3000/ 5% volume
Left femoral head	Max DVH	3000/ 5% volume

TAB. 4.1- Main targets and critical structures dosimetric constraints for IMRT treatment planning.

The study simulated 19 fractions equivalent of half treatment. The plans were obtained using heterogeneous calculations. A comparison between the conventional CT Hounsfield Units (HU) and those of the CBCT did not show significant differences so we could use the same HU calibration curve.

4.2.2 The patient specific database of plans (DoP)

Each daily CBCT dataset was contoured and revised by the same operator. The following organs were contoured and validated by a trained radiation oncologist specialized in prostate RT: prostate, seminal vesicles, bladder, rectum, and femoral heads. A 5 mm CTV to PTV margin was used. The initial previsionsal IMRT plan was calculated on each CBCT after soft-tissue manual registration by using the same MLC

segments and the same isocenter position. A bank of plans was built, containing 3 types of plans:

- the first type is the previsual CT-calculated plan,
- the second type is the anatomy-of-the-day optimized CBCT plans, as in online replanning,
- the third type of plans are the plans calculated with the optimized geometries applied on the subsequent CBCT. For instance, the geometry of the third fraction optimized plan is applied on all CBCTs from the fourth until the last fraction. This allows the generation of a variety of patient-specific plans with numerous anatomical configurations considering different bladder and rectum fillings. For some patients more than 700 plans were calculated. These technical operations were automated with Pinnacle³ scripting tools. **FIG. 4.1** gives an overview of the methodology used to build the patient DB.

4.2.3 Introducing Continuous Offline Replanning (COR)

COR strategy is a treatment strategy that uses the pool of pre-calculated plans from the patient specific DoP generated on the previous fractions CBCTs. In COR, all plans calculated prior to the current treatment day are available for treatment. But in a real treatment, the DoP would be built progressively with each treatment fraction. A selection process is used to choose the “best” available plan based on volumetric fit.

COR strategy is compared with the so called “*classical strategy*” (IGRT_0) which actually is a non-correction strategy where the patient is treated after soft tissue manual registration and couch translations with the initial CT-based plan throughout the entire

treatment course. Comparison was also conducted with an “*optimal strategy*” (IGRT_Opt) which is an online strategy where the patient is virtually treated with a totally re-optimized plan also after soft tissue manual registration and couch translations. The classical strategy is the treatment scheme currently used in most clinics and the optimal strategy represents an ideal goal yet not clinically achievable.

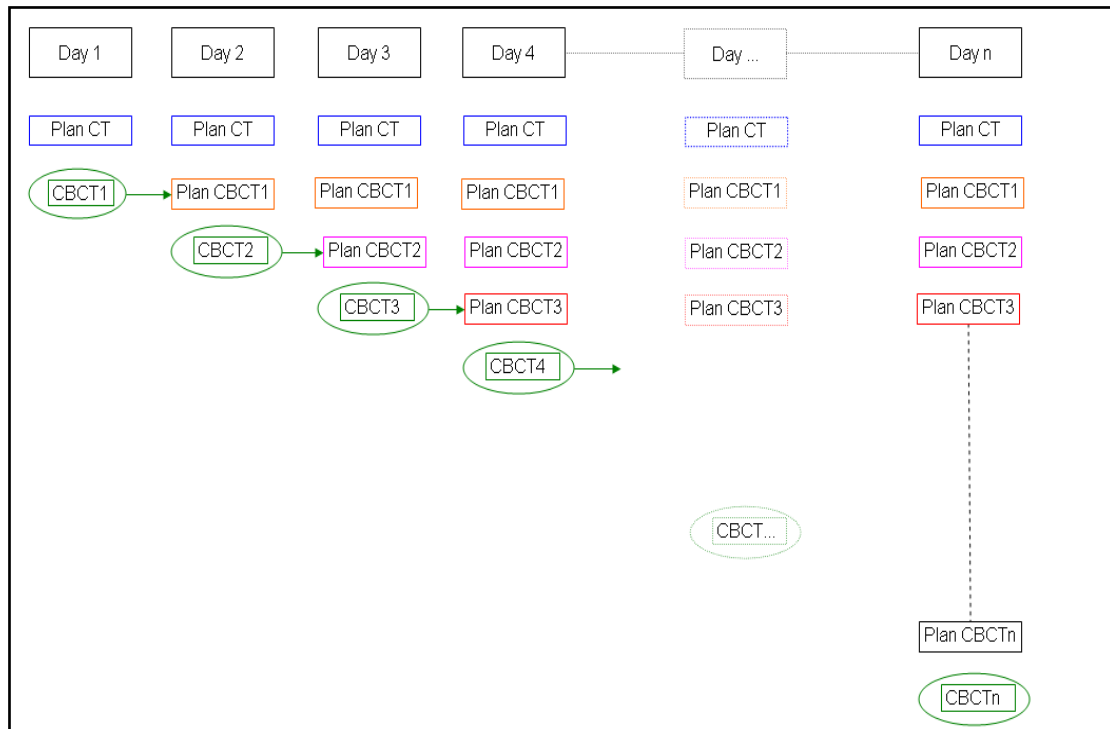


FIG. 4.1- Methodology for the plan database generation. The CT plan (in blue) as well as each CBCT-based re-optimized plan (in green) are calculated on the subsequent datasets.

4.2.4 Daily treatment plan selection

In the COR strategy, it is easily understandable that the treatment plan selection is a crucial step. Indeed, the patient is accurately positioned on the table and just after the daily CBCT is done, a plan has to be chosen in the DoP to be delivered. This step has to be an efficient, fast and simple process. The numerical method developed is a geometrical one called COR_Algo presented in section 4.2.4.2. A multi-observer study

was also conducted to compare it with the COR_Algo selection, also the method robustness was evaluated by comparing with other selection processes.

4.2.4.1 Multi-observer, manual selection study: COR_Hum

A study with 10 human observers was conducted. Operators were asked, based on their knowledge and experience, to select the most appropriate anatomical contours available on CBCT images prioritizing geometrical fit of prostate, rectum and bladder contours on CBCT images, from a pool of numerous contours sets that they could examine on a screen display. The underlying hypothesis was that by selecting the right set of contours, an observer would select the right plan associated with those contours. Observers were composed of: dosimetrists, radiation oncologists and medical physicists. **FIG. 4.2** shows a display of the console during this selection process. A simulation of half-treatment with 19 fractions was conducted. Half treatment was simulated since operators had to choose among the previous day anatomy sets, we wanted to maintain the number of plans available for their choice manageable. Besides we asked them if they could focus on the first two weeks. In addition we had previously shown that the COR strategy was efficient to improve target coverage throughout the entire treatment [164]. Operators were given two requirements. The first requirement was to preferably select a dataset available among the first 10 fractions and the second was to select a second dataset in the first 10 available if they could not meet the first requirement. The underlying question was to know if by using the plans calculated only for the first 10 fractions the target coverage as well as the OAR tolerances were respected. A positive answer to this question would also mean that the first 10 fractions were enough to cover the variety of patient anatomy during the whole treatment course.

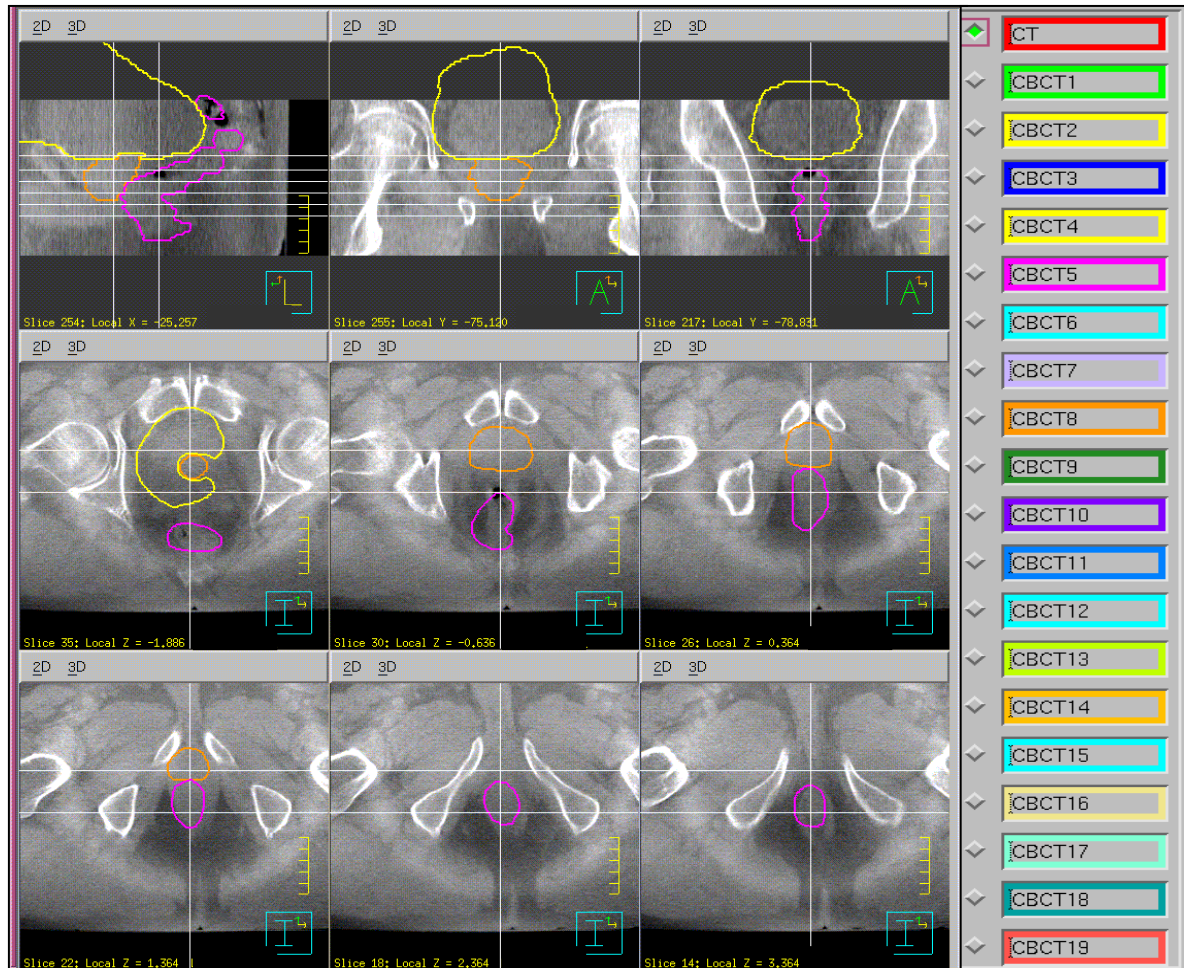


FIG. 4.2- Screenshot of TPS for treatment plan selection by human observers' method. On the right, are displayed the corresponding datasets. In this case the CBCT1 is tested with the planning CT contours.

4.2.4.2 Prospective numerical method with anatomy-based algorithm:

COR_Algo

As said earlier, the necessity of a numerical method arises from the fact that when the patient is on the treatment couch, the optimal treatment plan needs to be selected rapidly and reliably. An algorithm based on a geometric method was elaborated. In this algorithm, distances calculated on the CBCT images from anatomical points of interest (POI) are compared. The POI are selected on the extreme prostate boundaries. The algorithm uses vector magnitudes comparisons between patient anatomy on previous CBCTs and the CBCT of the day. The idea is to know whether

the prostate volume of the day is covered by the 95% prescription isodose volume of a previous plan contained in the patient's DoP as shown on **FIG. 4.3**.

All CBCTs are coregistered on the isocenter position. For each point the coefficient ν is calculated as follows:

$$\nu = d_2 - d_1 + \Delta_2 - \Delta_1 \quad (4.1)$$

$$\nu = d_2 - d_1 - \Delta_2 + \Delta_1 \quad (4.2)$$

With:

d_1 : the distance between the 95% isodose-volume boundary and the prostate center of mass (COM) for the CBCT plan in the DoP,

d_2 : the distance between the CTV boundary plus 5mm margin and the prostate COM for the CBCT of the day,

Δ_1 : the distance between the prostate COM and the isocenter for the plan from the DoP,

Δ_2 : the distance between the prostate COM and the isocenter for the CBCT of the day.

Equations (4.1) and (4.2) are used differently due to the sign convention in Pinnacle®, as shown on **FIG. 4.3**. On **FIG. 4.4** is presented the geometrical formalism of the COR_Algo selection process.

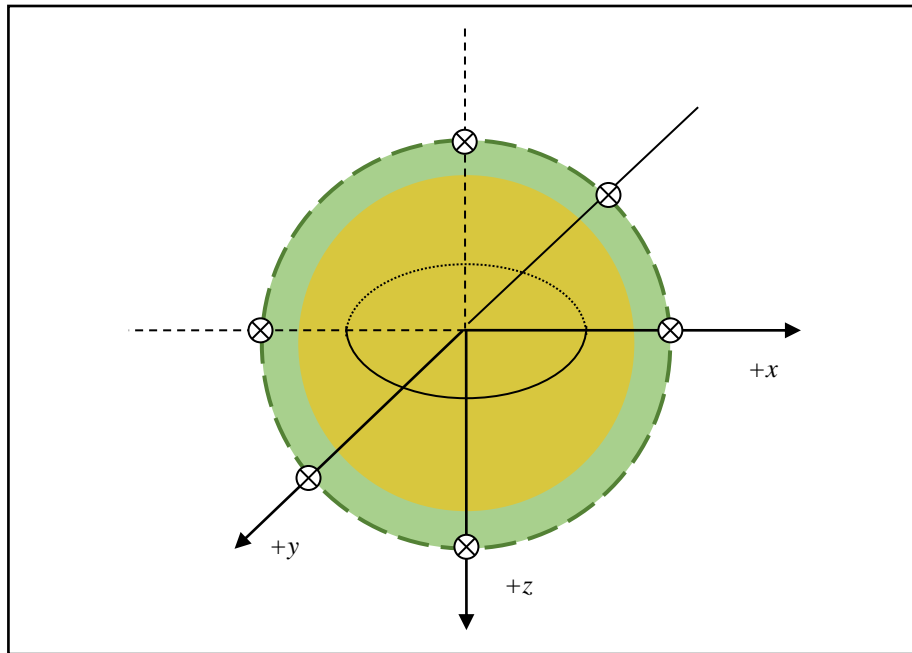


FIG. 4.3- Graphical representation of the points positioning taken on the 3 axes for calculations of anatomical distances used in the selection algorithm. The red sphere stands for a prostate, the light yellow volume for the PTV, and the green zone with dotted line, the 95% isodose volume. Only the points on the isodose volume are presented here.

Once the factors ν are calculated on the 6 POI for each CBCT comparison, the plans are first ranked ascending according to the factors values in each position. A token attribution system allows scoring each plan independently depending on specified characteristics such as the fact that the factor ν value is negative or positive in the posterior position for instance. At the end the plan with the highest score is selected for treatment.

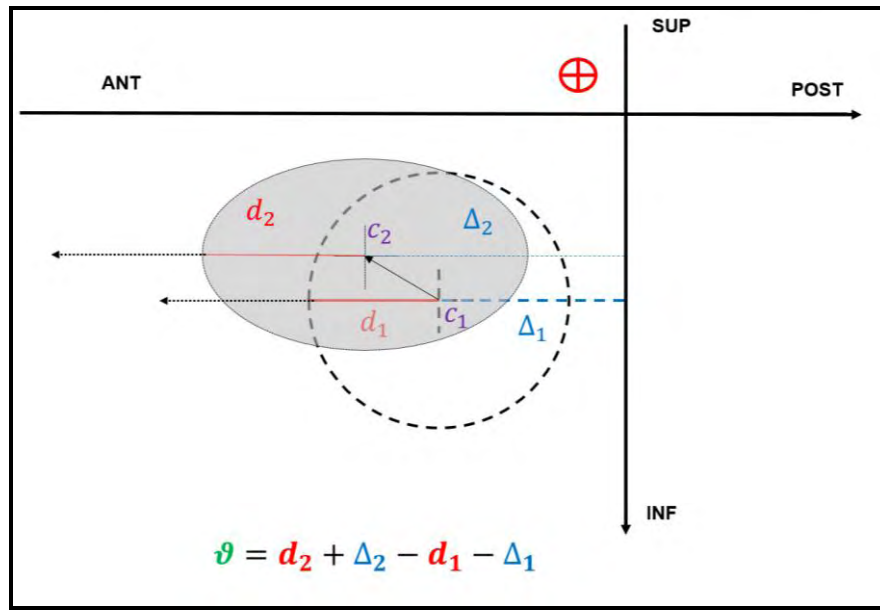


FIG. 4.4- Geometrical formalism of COR_Algo selection process for Eq. (4.1)

4.2.4.3 Other selection processes to test the algorithm robustness:

COR_Gold and COR_Ran

In the Pinnacle³ IMRT calculation engine, the Composite Objectives Cost Function (COCF) is the weighted sum of the targets dose objectives and OAR constraints assigned to each region of interest [165]. While the COCF is normally used to guide the IMRT optimization engine, it is also a metric of plan quality (i.e. a low COCF value corresponds to an optimal plan). Therefore, it was possible to select a plan from the patient DoP by finding the one with the minimal COCF value. This one is the best for treatment among all the different COR strategies and is referred as the COR_Gold plan. The COR_Gold plan cannot be confused with the optimal plan since the latter is a completely re-optimized plan. The COR_Gold plan selection was only made possible in the retrospective study perspective where all the plans were calculated

beforehand, and therefore cannot be used online or in routine. That is why it was used as a reference in the comparison with the COR_Algo method.

The other method compared with was one resulting from a random selection process referred to as COR_Ran.

4.2.5 Metrics for dosimetric comparison of the different strategies

4.2.5.1 The Cumulative Composite Objectives Cost Function (CCOCF)

The different strategies were compared by means of the Cumulative Composite Objectives Cost Function (CCOCF), based on the COCF calculated with each plan. The COCF is calculated by the treatment planning engine based on the dose constraints used to calculate the plans as displayed in **TAB. 4.1** and represents an acceptable compromise that takes into account the target volumes as well as the OARs tolerance. The COCF formula is given below:

$$COCF = \sum_{k=1}^n F^k \quad (4.3)$$

with F^k the dose objective or dose constraint assigned to a single region of interest (ROI).

F^k formulation differs depending on being an objective or a constraint, a Max/Min Dose function or a Max/Min DVH function. Equation (4.4) shows the formulation given for a maximum dose DVH objective.

$$F^k = w^k \sum_{i \in V^\eta} f(d_i, d^k) \cdot \left(\frac{d_i - d^k}{d^k} \right)^2 \Delta v_i \Delta u_i \quad (4.4)$$

where w^k is the importance weight of the k^{th} ROI, d_i is the calculated dose in i^{th} voxel, d^k is dose level to achieve, v_i is the volume of voxel i . V denotes the ROI volume, η is the given fraction of the ROI receiving at most d^k , $f(d_i, d^k)$ equals $H(d_i - d^k)$ with H the

Heaviside function used to solve the optimization problem, Δv_i is the relative volume, and Δu_i is a ratio used to take into account the partial volume given by η . The weights come from an in-house recipe and were chosen based on experience and trial-error process.

From equation (4.3), the Cumulative Composite Objectives Cost Function (CCOCF), which is the averaged COCF at each fraction during the entire treatment, is calculated as follows:

$$CCOCF = \sum_{i=1}^n \left(\frac{COCF}{n} \right) \quad (4.5)$$

with n the number of the daily fraction.

4.2.5.2 The PTV coverage

The PTV coverage by means of the volume receiving 95% of the prescribed dose, symbol PTV_V(95%), is also shown for comparison in the results section, as well as dose points from the dose volume histograms (DVH) for bladder and rectum.

4.2.5.3 The Equivalent Uniform Dose (EUD)

Another way to evaluate the different strategies is by comparing the EUD obtained for each plan in each strategy for selected organs. The EUD is defined as the dose that if delivered uniformly will lead to the same biological damage as the dose delivered in a non-uniform manner. As introduced by Niemierko [166] and presented in the literature [167]–[169], EUD is a convenient indicator of biological effectiveness of

different radiation schemes and can be used to compare them. EUD for prostate and for rectum were calculated from differential DVHs.

For prostate we used the following formalism proposed by Niemerko [166]:

$$EUD = D_{ref} \cdot \frac{\sum_{i=1}^N v_i \cdot (SF_2)^{D_i/D_{ref}}}{\ln(SF_2)} \quad (4.6)$$

where D_{ref} , is the dose per fraction, v_i represents an homogeneously irradiated subvolumes receiving the corresponding dose D_i and SF_2 is the proportion of surviving cells to a 2 Gy irradiation, set to 0.4 [166], [170].

For normal tissue EUD calculation, the formalism used is based on the work of Li et al. [169]:

$$EUD = \left(\sum_i v_i \cdot D_i^{1/n} \right)^n \quad (4.7)$$

where D_i and v_i represent each couple of the DVH receiving an homogenous dose, and n is the inverse of the parameter a used by Niemerko in his publication [166]. The value 0.12 was chosen for n [168].

4.2.6 Statistical analysis of the different strategies

EUD for prostate and rectum (EUD_prostate and EUD_rectum respectively), as well as PTV coverage (PTV_v(95%)) and COCF values for each strategy were used as

variables while computing Friedman statistic tests [171] to evaluate the different COR strategies. The statistical significance level was set at 5%. Multiple comparisons were also conducted. In order to compare the COR_Algo strategy against the other 5 strategies, the statistical significance level was corrected using the Bonferroni method which consists of an adjustment of the significance level by dividing its value by the number of comparisons tests performed [172]. This correction is recommended in order to keep the global significance level at 5%. All statistical tests were performed with SAS/SAT software (SAS Institute Inc., Cary, USA) version 9.3.

4.3. Results

As a reminder, **TAB. 4.2** gives the acronyms convention used in this article.

Overview of the different treatment strategies					
IGRT_0	IGRT_Opt	COR selection			
		COR_Gold	COR_Algo	COR_Hum	COR_Ran
Standard IGRT with soft tissue matching	IGRT with online replanning on each daily CBCT	Selection of the actual lowest COCF plan	Selection made with an algorithm	Selection made by human operators	Selection made randomly

TAB. 4.2 - Information on the different treatment strategies and acronyms used.

4.3.1 Target volumes dosimetric comparison for the different strategies

Results for the 5 patients are presented on **FIG. 4.5**, **FIG. 4.6** and **FIG. 4.7**. As expected, values of the CCOCF show that IGRT_Opt strategy always has systematically the lowest values close to 0 for all the patients, which ranked it as the best solution. The COR_Gold is the second best strategy. Among the 5 strategies, IGRT_0 had the highest values of CCOCF for 4 patients out of 5, proving that it was generally the worst treatment solution. Based on the cases presented in **FIG. 4.5**, the values range from 0.50 to 2.70 for Patient A and from 0.16 to 0.4 for Patient B. The same pattern was also obtained for the other patients.

TAB. 4.3 shows the final values of CCOCF for the 5 patients.

		Patient A	Patient B	Patient C	Patient D	Patient E
Treatment strategies	IGRT_0	2.013	0.199	3.372	1.960	0.392
	IGRT_Opt	0.014	0.009	0.018	0.030	0.010
	COR_Gold	0.365	0.113	0.246	0.470	0.080
	COR_Algo	0.425	0.130	0.404	0.933	0.140
	COR_Hum	0.766	0.580	0.690	1.700	0.330
	COR_Ran	0.960	0.486	1.503	1.862	0.392

TAB. 4.3 - Plans CCOCF values at the 19th fraction for the 5 patients.

Concerning PTV coverage, **FIG. 4.8** displays the results for each solution and all the patients. It shows the PTV_V(95%) distributions values for all patients and the different strategies as box plots. The IGRT_Opt solution is globally the closest to the accepted initial plan with an average coverage at 99.9%. It is interesting to see that when no dose

adaptation strategy is adopted, which is the case with IGRT_0, the PTV is not adequately covered, but a similar result is obtained when operators are asked to choose a plan based on their experience. The average coverage is 92.6% and 92.7% respectively for IGRT_0 and COR_Hum. The worst solution is being observed with the random selection with an average PTV coverage of 90.4%. The selection with the geometrical algorithm is close to the COR_Gold selection with 94.7% versus 95.9% of PTV coverage respectively.

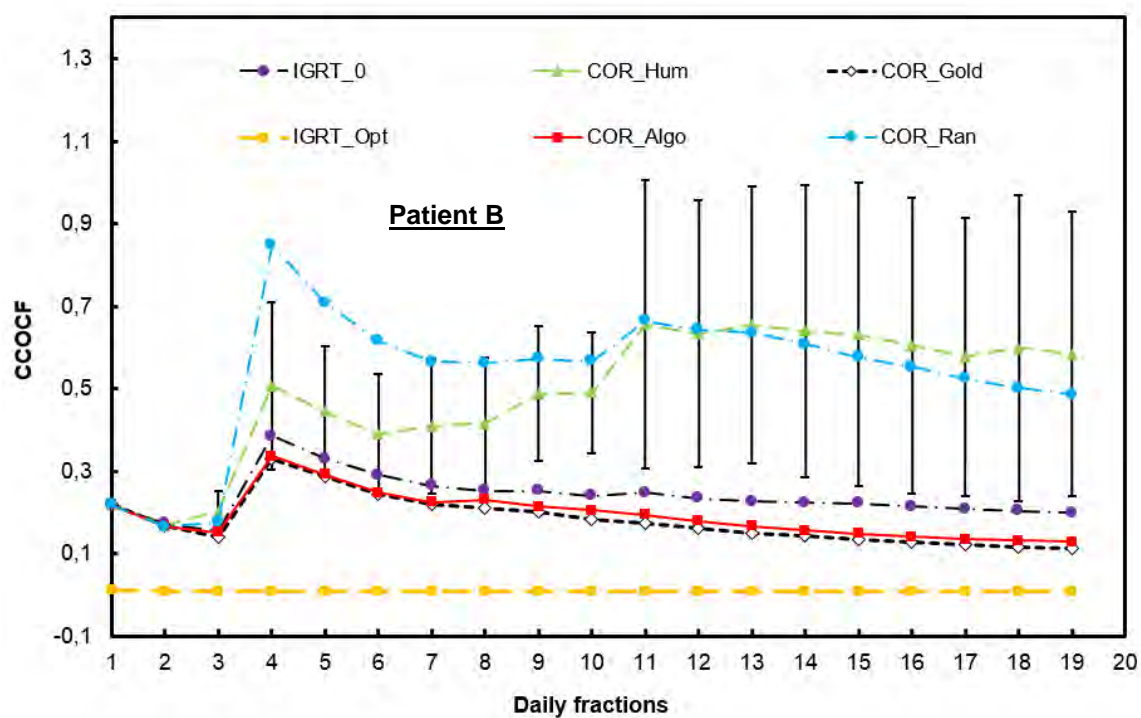
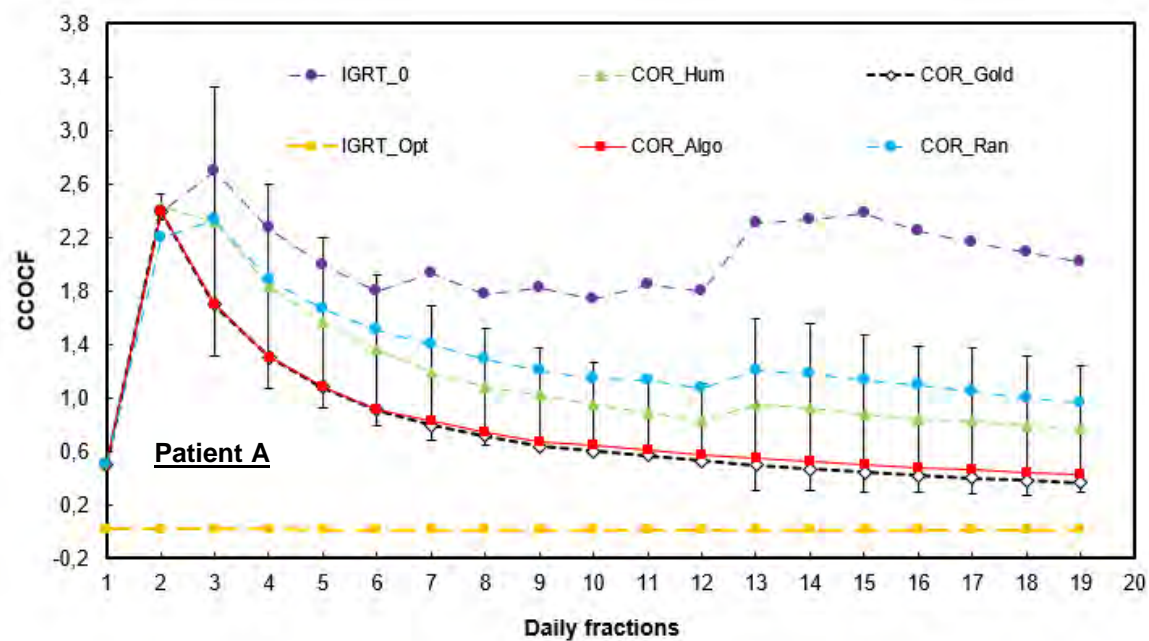


FIG. 4.5- CCOCF values for the different strategies for patients A and B, the error bars for the human selection are 2 standard deviations.

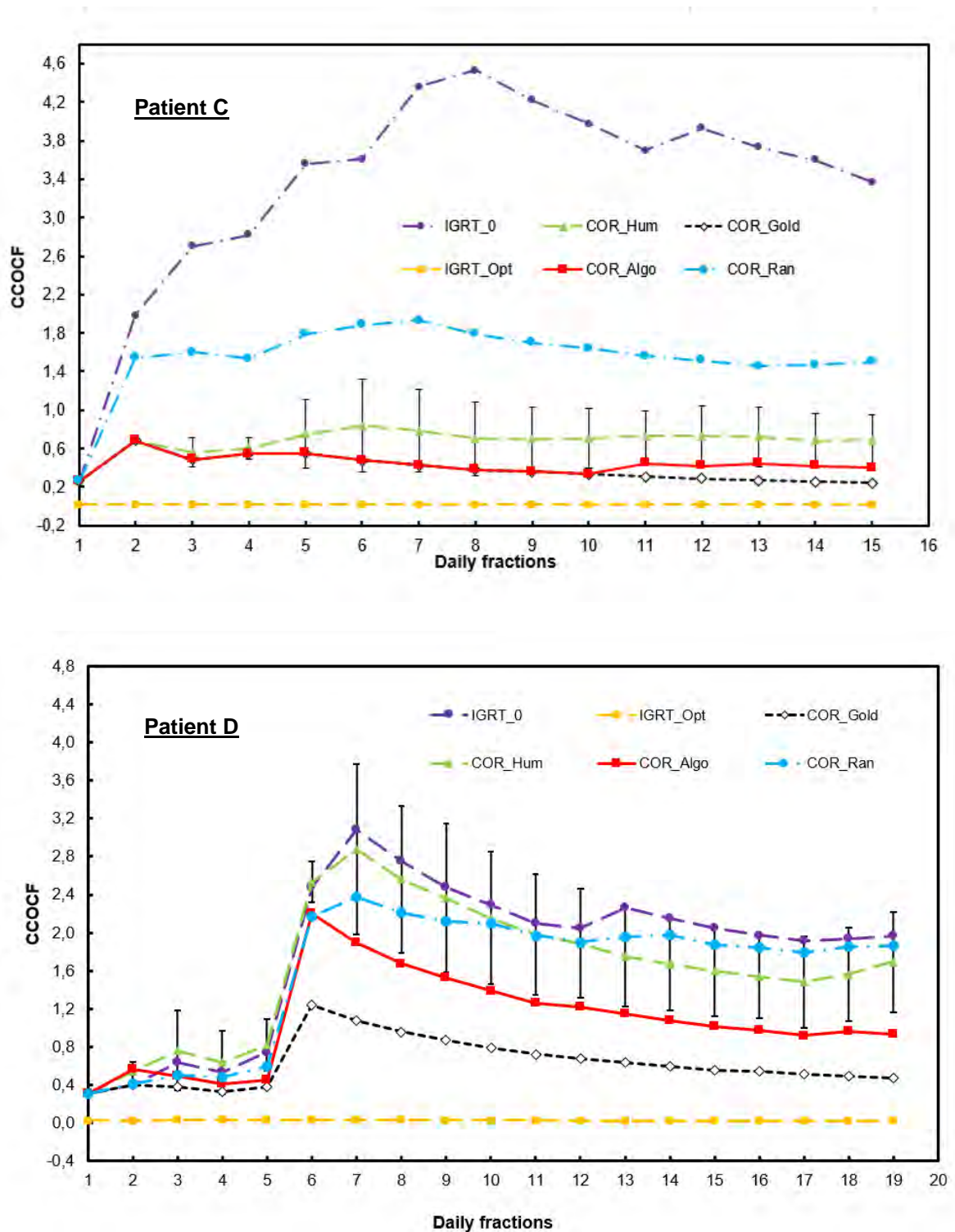


FIG. 4.6- CCOCF values for the different strategies for patients C and D, the error bars for the human selection are 2 standard deviations.

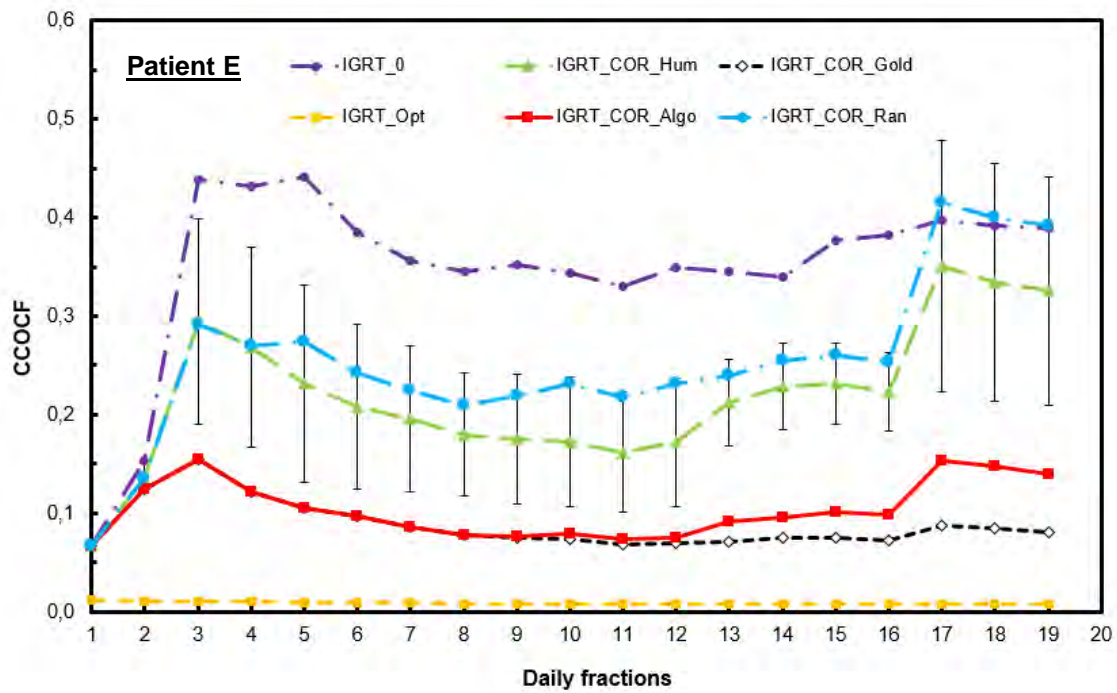


FIG. 4.7- CCOCF values for patient E, the error bars for the human selection are 2 standard deviations.

Also, we realized that the number of plans used in the COR strategy was on average 9.8 plans for the COR_Gold strategy and on average 8.4 for the COR_Algo strategy. Among those nearly 10 and 9 plans, on average 8 plans were chosen within the first 10 fractions for each strategy (an average 7.8 and 7.6 for each respectively).

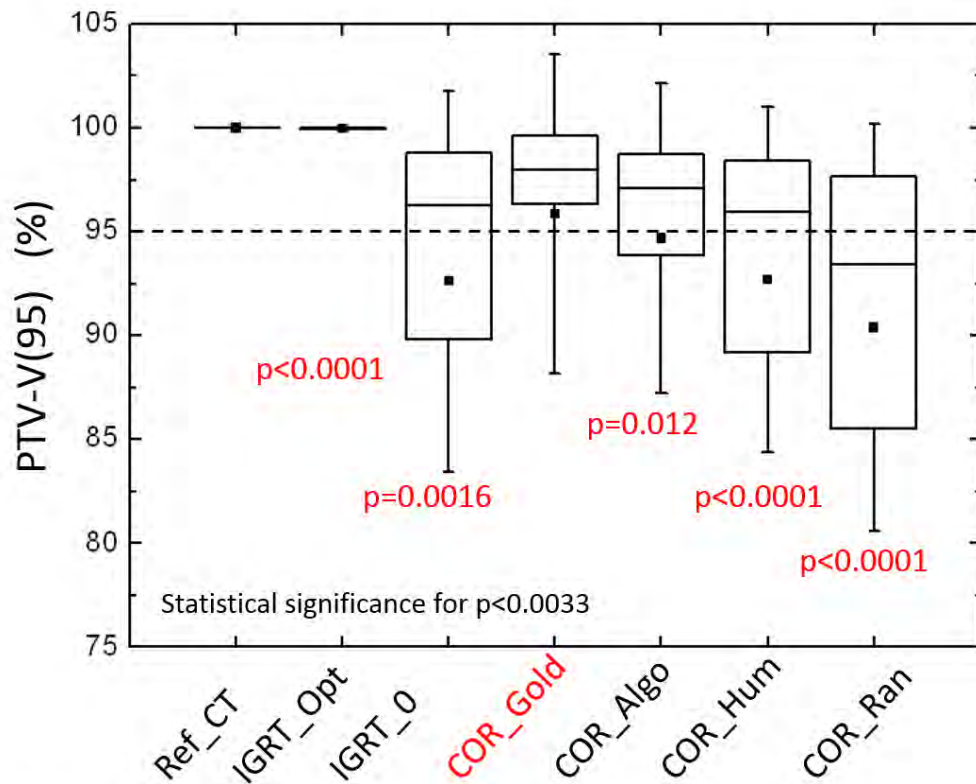


FIG. 4.8- Box plots for PTV_V(95%) for all strategies and all patients, for reference, the CT planning value is also given. p-values are given with COR_Gold as a reference.

P-values for COR_Algo strategy show that this strategy is not statistically different to the COR_Gold strategy at least as long as PTV coverage is concerned.

4.3.2 OAR dosimetric comparison for the different strategies

4.3.2.1 Rectum

On **FIG. 4.9**, rectum volumes receiving 40Gy are presented as box plots for the different strategies. The boxes represent 25 to 75% of each distribution. The dotted line is the limit dose constraint. This dose constraint was easily respected in the different strategies. The mean volume values range from 44.50% for the IGRT random selection

to 47.70% for the optimal strategy. For comparison, the mean value for the reference CT plan (Ref_CT) was 40.50%. So, results for the rectum were within tolerance.

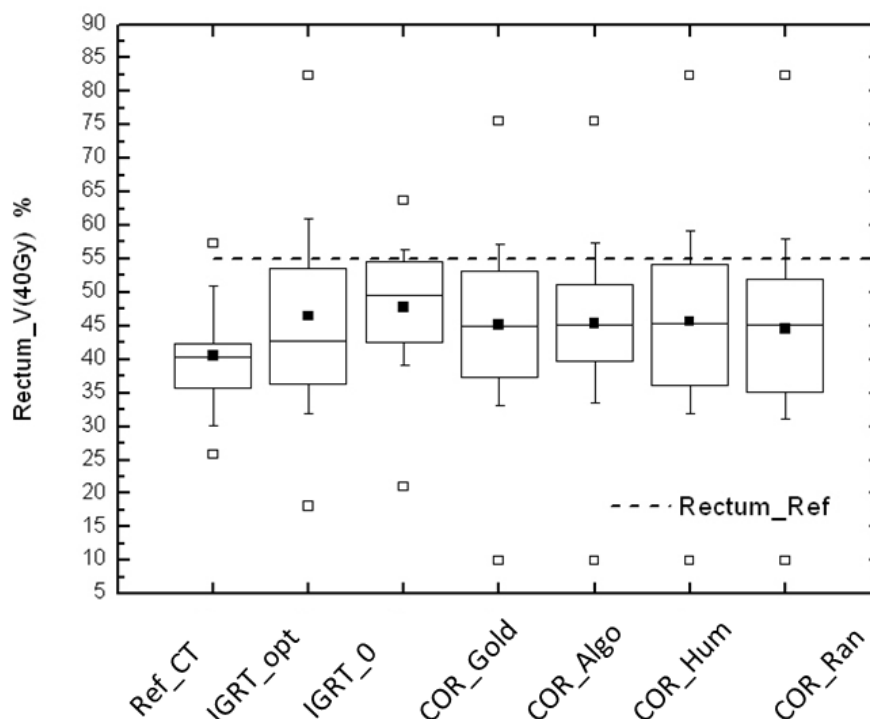


FIG. 4.9- Box plots for rectum volumes receiving 40Gy for the different strategies for all patients. 25th/75th percentile, median, mean, minimal and maximal values are presented.

4.3.2.2 Bladder

Results for the bladder are given on **FIG. 4.10**. The dose limit was achieved in all strategies with a range of mean volumes from 17.10% to 22% in the worst case.

4.3.2.3 Femoral heads

Dose objectives for femoral heads as specified in **TAB. 4.1** were easily met by the TPS and were nearly all close to zero.

TAB. 4.4 synthesizes the results for rectum and bladder.

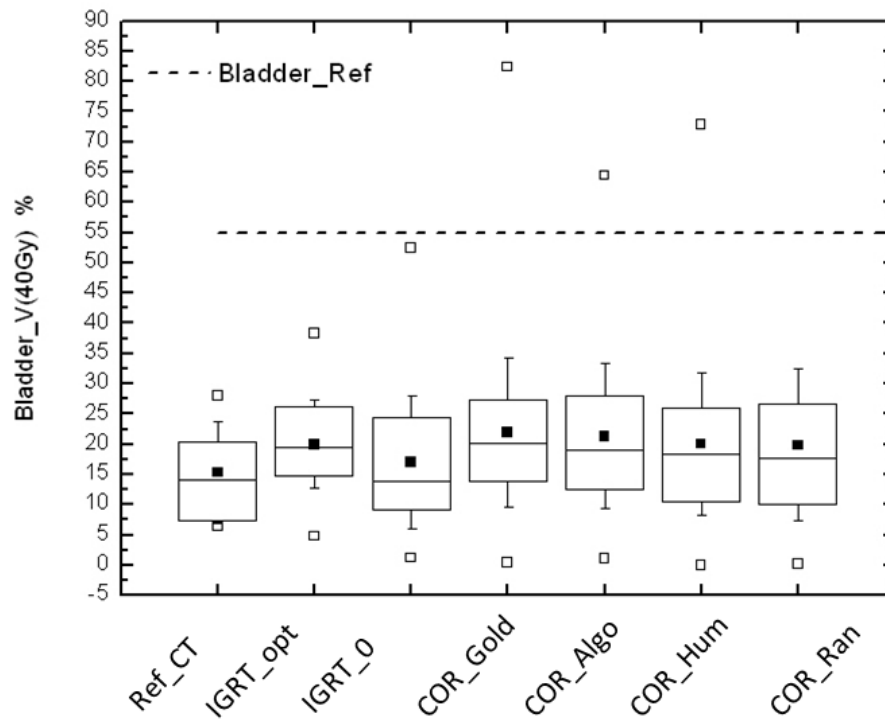


FIG. 4.10- Box plots for bladder volumes receiving 40Gy for the different strategies for all patients. 25th/75th percentile, median, mean, minimal and maximal values are presented.

Patients		Ref CT	IGRT_Opt	IGRT_0	COR_Gold	COR_Algo	COR_Hum	COR_Ran
Rectum volumes (%)	Mean	40.50	47.70	46.40	45.10	45.40	45.60	44.50
	Min	27.80	20.90	18.10	10.00	10.00	10.00	10.00
	Max	57.30	63.70	82.40	75.50	82.40	82.40	82.40
Bladder volumes (%)	Mean	15.30	20.00	17.10	22.00	21.30	20.00	19.90
	Min	6.40	4.80	1.20	0.50	1.10	0.00	0.15
	Max	28.00	38.30	52.50	82.30	64.50	72.90	98.70

TAB. 4.4 - Main values for rectum and bladder volumes receiving 40 Gy in percentage for each strategy.

4.3.3 Statistical analysis

Friedman statistical tests were performed to compare all 6 strategies. Just for memory, the results will be statistically different if the p-value is lower than 0.0001. We found that for the 4 variables observed (EUD_prostate, EUD_rectum, COCF and PTV_V(95%)), the p-value was inferior to 0.0001.

Variable	p-values				
	IGRT_0	IGRT_Opt	COR_Gold	COR_Hum	COR_Ran
COCF	< 0.0001	< 0.0001	0.0134	< 0.0001	< 0.0001
EUD_prostate	< 0.0001	0.0395	0.7048	< 0.0001	0.0148
EUD_rectum	< 0.0001	0.0281	0.7566	0.8203	0.6896
PTV_V(95%)	0.2390	< 0.0001	0.0119	< 0.0001	< 0.0001

TAB. 4.5 - p-values from Friedman tests comparison between COR_Algo strategy and the 5 other COR strategies with 4 different variables. The critical level is set at 0.0033 with the Bonferroni correction.

Multiple comparisons between COR_Algo and the 5 other strategies are presented with the results in

TAB. 4.5 for detailed review. When comparing COR_Algo with IGRT_0, there is a statistically significant difference between both strategies, the p-value is inferior to 0.0033 for 3 of the 4 variables. For IGRT_Opt a significant difference was found with the cost function and the PTV coverage, both p-values being inferior to 0.0001. Interestingly, there was no statistical difference between COR_Algo and the COR_Gold. In the COR_Gold strategy there is an *a priori* knowledge of the best plan to be selected and this result holds for the 4 different variables. The COR_Hum strategy shows statistical difference for 3 of the 4 variables except for the equivalent dose received by the rectum. When comparing the random selection with COR_Algo strategy, the difference is significant with the COCF values and the PTV coverage but

there is no statistically significant difference when looking at EUD_rectum or EUD_prostate.

4.4. Discussion

Continuous Offline Replanning is a hybrid ART strategy that uses CBCT images information to adapt patient treatment on an online and offline level. It is an original solution to keep the main advantages of both family of techniques and minimizing their drawbacks. To do so, daily recent anatomical data are acquired and used in a multiple-plan scheme to maintain treatment objectives. This strategy offers a dose adaptation solution without additional pressure on clinical workflow.

Results of the treatment simulation and various selection methods carried out with COR showed patterns consistent for the different patients as shown on **FIG. 4.5**. In ascending quality, and for the CCOCF variable, we obtained $IGRT_0 \approx COR_Ran < COR_Hum < COR_Algo < COR_Gold < IGRT_Opt$. For one of the patients, the order was slightly modified with the $IGRT_0$ strategy being better than COR_Ran and COR_Hum . The same selection process as the one described above for the CCOCF was used but with the PTV coverage as selection criteria. The same patterns in terms of ranking of the different selection processes were obtained with both criteria. This being said, it is noticeable that with the PTV coverage metric, there is less information concerning the OAR protection. The selection based on COCF is seen as a better selection method than the one based on PTV coverage because the COCF criteria also accounts for the rectum and the bladder. The COCF metric gives an idea of the trade-off between the tumour

coverage and the critical structure sparing for each plan. But since it is not a commonly used metric, the PTV coverage, more widely understood in the community, serves to confirm the results obtained with the COCF.

Another interesting result was that the selected plans were among the first treatment fractions, and particularly the first 2 weeks of treatment. This means that adequate treatment might be feasible using a smaller DoP and so this result can be used to design a protocol where the DoP are prepared from the first 2 weeks of treatment.

When looking at the OAR DVH values, they were not a discriminating element amongst the different strategies; this can be explained by the fact that for this study the treatment target was the prostate gland only. The results would certainly be different if considering the irradiation of pelvic lymphatic nodes or of the seminal vesicles.

We also noticed that particularly for one patient the CT-based plan was a good trade-off to consistently and adequately treat the patient every day. This patient had a stable internal anatomy throughout his entire treatment, and a simple geometrical repositioning with translations was enough to assure good target coverage. On the contrary, for the other patients, the IGRT_0 strategy was systematically the worst treatment option because organs geometry (mostly prostate and rectum) at the planning CT were very different to the disposition encountered during treatment, mostly because gaseous build up at this time. This geometry did not reoccur thereafter, and led to a systematic error that could not be corrected for with a repositioning technique only. This is consistent with De Crevoisier et al. recommendation [72] concerning emptying the rectum at the CT scan. Also this raises the question of a strict control of the rectum filling during CT planning and at daily treatment delivery thereafter. During treatment, it has been reported that some clinics use a daily enema to empty the rectum, or rectal balloons but this cannot be systematically applied for all patients.

Other ART strategies include online re-optimization as simulated by the IGRT_Opt strategy [51], [173]. The main drawback of those on-line techniques is the extra time necessary to firstly obtain the contours of the day, secondly, to calculate and finally to validate the new plan, and this does not take into account extra quality assurance time for the future delivered plan. All this extra time cumulated together could finally jeopardize the whole benefit of the treatment adaptation by treating with a plan that does not match the anatomy of the patient at the very moment of the treatment delivery. On the contrary, with COR_Algo, the contouring task at the treatment console is avoided in comparison with the online IGRT technique. It only takes a few minutes to obtain the 6 geometrical points necessary to initiate the selection process and to score the DoP. After the patient discharge, the dataset can be contoured and reviewed by a trained RT physician so that the plan calculated is available for the next treatment fraction. This is the most valuable advantage in comparison with a full online process; the pressure on manpower at the treatment time is lessened.

There are remaining limitations for a full deployment of this new treatment strategy. The first one being the poor CBCT image quality compared with the helical CT one. It is known that target delineation errors are critical for full benefit of the treatment. Some studies on multiple CT scans reported inter-observer underestimation or overestimation of up to 30% [174] and depending on the prostate anatomical region [175]. One of the solution could come from the use of deformable image registration (DIR) to obtain the daily contours. DIR algorithms could propagate contours from the CT datasets to the CBCT datasets. This would at the same time, save the time of contouring and eliminate the CBCT insufficient image quality issue. But as with the introduction of any new tool in radiation therapy, primary validation and serious caution have to be taken to ensure safe clinical use of these algorithms as recommended by Hardcastle et al. [176]. The

second limitation is that dose calculations were made on the CBCT datasets. CBCT Hounsfield Units (HU) do not often fit with CT scan HU. We looked at this issue by calculating the dose with or without taking into account the heterogeneities in the dose calculation engine and the result was that there was no significant (in terms of clinical outcome) difference while calculating the dose in the prostate region. Surely it would not be the same if a patient had a hip prosthetic but we did not encounter that case. Finally, concerning the statistical analysis, the choice of the Friedman test was made instead of a classical parametric test because in this study the variables chosen were not normally distributed and could not be easily transformed to be normal.

4.5. Conclusion

In this article, a hybrid IGRT adaptive treatment strategy using multiple plans and a selection process using anatomical information were presented and evaluated. The COR strategy is a feasible treatment strategy involving a bank of patient specific offline recalculated plans and integrating the most recent anatomy data of the patient. Results for the prostate cases used in this study show that there are advantages in treating the patient with the most recent anatomical information. Surely, this work represents the preliminary steps to routine use of this adaptive IGRT strategy and other efforts have to be made to have more automated steps of the process. In the future TPS and R&V software providers should take into account in their future development this new way of treatment in order to enable the smooth management of multiple plans use for a patient. Also, more development is necessary to explore other potential tumour sites that could benefit from the technique. It is now possible to achieve high target dose conformity with the latest anatomical information while maintaining acceptable tolerance to OAR without pondering on clinical routine.

4.6. Acknowledgements

The author would like to acknowledge Dr William Foster, Dr Daniel Tremblay, M. David Emond, the dosimetrists of the Hôtel-Dieu of Quebec and the financial support of the Conseil Général de la Martinique.

Chapitre 5. Conclusion et travaux futurs

Dans ce travail de thèse l'objectif principal était de trouver une méthodologie de traitement du cancer de la prostate utilisant les images CBCT initialement acquises pour repositionner le patient, dans une optique d'adaptation du traitement. Le défi revêtait plusieurs aspects et ma contribution s'articule autour de 4 points: (1) comprendre les équipements, leurs points forts, points faibles, la manière dont ils étaient utilisés et intégrés dans la routine clinique, (2) proposer une solution originale, fiable et applicable en routine, qui ne soit pas chronophage, ni coûteuse en termes de ressources humaines, (3) s'assurer que cette nouvelle méthodologie apporte un bénéfice réel au traitement des patients et enfin, (4) tester la solution élaborée avec des cas cliniques.

Dans un premier temps, il a été nécessaire de consacrer du temps à la compréhension de l'existant en observant l'utilisation de la nouvelle technologie qui avait été installée dans le département 6 mois avant mon arrivée. Ensuite, nous nous sommes attachés à la caractérisation mécanique du système pour établir une base préalable à toute étude ultérieure. L'idée du plan du jour est venue avec le fait qu'une planification était réalisée sur chaque set d'images CBCT et mis dans une banque de plans pour chaque patient. La simulation des différentes stratégies de traitement nous a définitivement confortés dans l'idée que l'adaptation *online* ou en ligne était une stratégie lourde à supporter avec les moyens existants à l'heure actuelle, avec un premier constat cependant : les technologies R&V notamment n'étaient pas prêtes à supporter cette nouvelle façon de traiter. Ou bien serait-ce plutôt les façons de penser la radiothérapie qui ne pouvaient envisager un tel saut technologique ? De là est née la nécessité de trouver une solution représentant un compromis acceptable sans dégrader la qualité des traitements (bonne couverture des volumes cibles et préservation des OAR).

C'est ainsi que la stratégie COR a été mise au point. Une fois l'idée de principe acceptée, le processus de sélection restait à trouver.

Personnellement, le principal challenge a été la nécessité d'automatiser le maximum d'étapes depuis l'importation des images dans le système de calcul de dose jusqu'à l'extraction des paramètres dosimétriques une fois le plan RCMI optimisé et calculé. L'investissement personnel en programmation était une condition *sine qua non* à la réalisation de ce projet. Aussi, plus en marge mais tout aussi important était la gestion de la masse des données générées dans une base de données.

5.1. Rétrospective de la thèse

Dans cette section, nous repasserons en revue les différents chapitres de ce manuscrit en surlignant les éléments-clés attachés à chacun.

Nous avons donc proposé une méthodologie d'utilisation des images acquises par la technologie CBCT dans le cadre du traitement du cancer de la prostate en vue d'adapter les plans de traitement à l'anatomie du jour du patient. Cette méthode valorise les informations anatomiques 3D fournies par les CBCT acquis à l'étape de repositionnement quotidien des patients en les intégrant dans la chaîne de traitement.

Au premier chapitre, nous avons présenté les choix thérapeutiques possibles lors d'un diagnostic du cancer de la prostate. En radiothérapie, les traitements en RCMI sont de plus en plus communément utilisés et proposés aux patients. La RCMI offre la possibilité de réaliser une escalade de dose sur les volumes cibles tout en respectant les doses de tolérance des OAR. Comme nous l'avons vu, ceci est rendu possible avec

l'utilisation des collimateurs multi-lames. Cela dit, face à ces traitements de plus en plus précis et avec des marges de plus en plus réduites, la reproductibilité du traitement est primordiale pour s'assurer premièrement que la dose de traitement délivrée à la cible est toujours localisée dans la région anatomique désignée et deuxièmement, que cette dose est bien adaptée à la forme de la cible. Or il est largement admis que la prostate est un organe mobile, déformable, dont les mouvements difficilement prévisibles [68] sont principalement liés au degré de remplissage du rectum.

Dans le Chapitre 2, nous avons mis l'accent sur l'étude des mouvements de la prostate sur la base de cas cliniques. Les patients de cette étude étaient tous porteurs de 3 marqueurs fiduciaires en or implantés dans la glande prostatique et avaient des CBCT hebdomadaires tout au long de leur traitement. Trois méthodes de recalage sur les os, sur les tissus mous et sur les grains d'or ont été comparées. L'amplitude des mouvements a également été étudiée et un calcul de marges populationnelles a été proposé selon la méthode de van Herk et al. [79], [96]. Nous avons trouvé sans surprise que le recalage sur tissus mous était celui qui offrait la meilleure prise en compte des modifications de position de la prostate. La méthode de recalage sur grains d'or est à l'heure actuelle la référence dans notre département au CHU de Québec, cependant cette étude nous a permis de réaliser que cette méthode possédait des limites et ne donnait pas accès aux informations volumétriques du patient permettant de s'assurer de la congruence entre la dose prévue planifiée et la dose délivrée. En effet avec la technique d'imagerie (2D) utilisant les grains d'or, la position de la prostate est en effet connue avec précision mais les informations sur la couverture dosimétrique et les OAR environnants ne sont pas disponibles.

Les différentes technologies sur le marché pour la mise en œuvre de l'IGRT ont été présentées au Chapitre 3. Évidemment l'emphasis a été mise sur la technologie CBCT en mode kV disponible dans le service. Une présentation détaillée de l'équipement, à savoir l'On-Board Imager® de la compagnie Varian a été faite. La caractérisation mécanique de la chaîne de repositionnement de l'appareil a été proposée pour en connaître la précision et la problématique de la dose additionnelle apportée lors d'acquisition de CBCT a été également abordée.

Le Chapitre 4 a dévoilé la méthode COR (Continuous Offline Replanning), une nouvelle stratégie d'adaptation en radiothérapie, véritable cœur de ce travail de doctorat. Cette méthode allie des caractéristiques des méthodologies *online* et *offline*. Les caractéristiques empruntées aux stratégies *online* incluent : (1) l'exploitation des informations contenues dans les images CBCT acquises quotidiennement juste avant la délivrance du traitement, (2) l'utilisation d'une base de données de plans pré-calculés à partir des CBCT de repositionnement et (3) la prise de décision et la sélection du plan du jour avec le patient physiquement présent, en position de traitement. COR emprunte également des caractéristiques aux stratégies *offline* : (4) les étapes de la planification (contours, calculs, validation) décalées par rapport au moment du traitement, (5) l'utilisation de données anatomiques pour traiter des fractions subséquentes et (6) la réalisation d'une base de donnée de plans (cette dernière construisant au fur à mesure du déroulement du traitement, en tenant compte des variations anatomiques spécifiques du patient). COR est véritablement une stratégie hybride originale et innovante.

D'importants efforts ont été mis sur l'automatisation de certaines étapes du processus dont le calcul des plans, un programme a été spécialement développé en interne pour cette tâche. Les nouveaux plans calculés servent à alimenter la base de données spécifique à chaque patient. Une fois cette base de plans établie, la question a été de

sélectionner le plan du jour. En effet, l'idée derrière COR est d'utiliser le plan qui correspond le mieux à l'anatomie du patient et donc le plus adapté. La méthode de sélection développée est une méthode algorithmique basée sur les informations anatomiques du CBCT nouvellement acquis. L'algorithme de sélection est fondé sur des comparaisons d'informations anatomiques prélevées par l'opérateur, lequel a réalisé et validé au préalable le recalage et la fusion sur tissus mous.

Nous avons montré que la stratégie COR est une stratégie de traitement robuste qui améliorerait la qualité de traitement d'un point de vue dosimétrique, en la comparant à diverses stratégies de traitement que nous avons simulées. Les résultats obtenus dans une étude rétrospective en comparant COR à la méthode de traitement conventionnel sans adaptation de plan, montraient un gain de couverture dosimétrique majeur pour les patients tout en maintenant les doses aux OAR acceptables.

Cependant, même si cette méthode de traitement originale bénéficie au patient, et comme tous travaux faisant intervenir des sujets humains, certaines limitations demeurent et sont autant d'opportunités pour des recherches futures.

Ce travail présente 3 principales limites. La première limitation réside dans la qualité des images CBCT. Du fait de la technique elle-même (large détecteur et donc augmentation de la quantité de signal parasite), le contraste dans l'image reste un défaut majeur même si les efforts consentis par les fournisseurs d'équipements ont permis une nette amélioration. Pour poursuivre avec les problématiques de contraste d'image, en cas de prothèses de hanche, la qualité de l'image est beaucoup plus dégradée. Des techniques de réductions d'artefact pourraient être envisagées pour faire face à ce problème. La deuxième limitation de la technique COR demeure l'étape de contournage des organes, préambule nécessaire au calcul dosimétrique. Lors de l'élaboration de la

technique, les contours ont été réalisés systématiquement sur tous les sets d'images. Cette étape est très chronophage et nécessite toujours une approbation médicale finale avant de procéder au calcul de dose proprement dit. Une façon d'accélérer cette étape serait de faire appel à des logiciels qui effectueraient 2 tâches distinctes. Nous développerons plus sur ces logiciels dans la section des travaux futurs. La troisième limitation est dans la création et la gestion de la base de données de plans pour chaque patient. Lors de l'étude, les premiers plans ont été créés à la main, mais rapidement la lourdeur de la tâche a obligé à une automatisation qui s'est faite en parallèle du logiciel de calcul de dose par l'intermédiaire de la fonctionnalité de *scripting*. Nous pourrions envisager un module de fonctions de *scripting* dédié à l'IGRT adaptative qui prendrait en charge les fonctions de copie de plan, récupération automatique de l'isocentre (connaissant les coordonnées en x, y et z), placement des faisceaux, calcul de la dose etc...À l'heure où cette thèse est rédigée, certains fabricants de logiciel de calcul proposent déjà des outils d'automatisation avancés complètement intégrés aux logiciels de calcul de dose [177].

5.2. Recommandations et perspectives de travaux futurs

Nous avons donc présenté la méthode COR avec la sélection de plan du jour par méthode algorithmique. Nous avons montré que la technique COR est une technique applicable en routine clinique avec à l'heure actuelle un coût en ressources matérielles et humaines modéré par rapport à de la planification *online*. Nous avons également montré que cette méthode bénéficie au patient. Cependant comme dans tout travail de recherche, nous sommes loin d'avoir épuisé les questions qui sont attachées à ce sujet et nous en avons ouvert d'autres.

Dose additionnelle

La méthode COR ne peut être déployée sans un contrôle de qualité des équipements d'imagerie, contrôles mécaniques et dosimétriques inclus. Aussi, comme évoqué, la problématique de la dose additionnelle est de plus en plus évoquée. Nous recommandons que la dose additionnelle liée à l'imagerie soit prise en compte pour une optimisation des protocoles d'acquisition, et de même qu'elle soit documentée avec précision dans le dossier du patient. Les informations devraient contenir au minimum les paramètres d'acquisitions, le FOV, et idéalement une évaluation de la dose qui aura été faite et vérifiée par des mesures. Le but étant de toujours délivrer des doses pas seulement le plus bas possible, mais le plus efficace possible.

Gestion autonome du réseau d'imagerie de la radiothérapie

Avec la multiplication des CBCT, l'espace de stockage des informations médicales et la gestion de ces données sur les réseaux informatiques doivent être étudiés. La solution idéale adoptée dans notre département est un réseau d'imagerie propre à la radio-oncologie permettant un accès simplifié aux données des patients.

Affinage de la méthode de sélection

Des recherches futures pourront s'attacher à affiner la méthode de sélection pour prendre en compte le volume intégral de la prostate plus que les points extrêmes du volume dans les 3 axes passant par le centre de gravité du volume.

Robustesse de COR aux mouvements intrafraction

Aussi, il serait intéressant de tester la robustesse de la méthode COR face aux mouvements intrafraction en combinant la méthode COR avec une localisation en temps réel de la prostate. Des auteurs ont publié sur des systèmes de ce type qui exploitaient une localisation de la glande par un transpondeur par ondes radiofréquence [178]–[181].

Vers une plus large automatisation des étapes de l'IGRT

Aussi, comme cité précédemment, l'automatisation de certaines étapes depuis l'acquisition du CBCT jusqu'à l'évaluation du plan recalculé devrait être envisagée pour un déploiement efficace de la technique en routine clinique.

Dans la section précédente, nous avons évoqué le fait que l'étape de contournage des organes était une des limitations de la méthode COR. Un axe de recherche future pourrait être l'adjonction à COR de logiciels dédiés à la gestion dynamique d'images anatomiques. Ces logiciels pourraient être utilisés pour 2 tâches distinctes. La première tâche est la segmentation d'images à partir d'atlas [182] et la deuxième tâche est la déformation de contours. Les logiciels de déformation de contours ou DIR (Deformable Image Registration) pourraient être une aide précieuse. On pourrait envisager par exemple de déformer les contours du CT de référence sur le CBCT afin que l'opérateur commence les contours avec une solution proche de ce qu'il cherche à obtenir. Les logiciels de DIR représentent une voie de recherche prometteuse pour l'obtention des contours mais leur utilisation devra être cautionnée à la compréhension de leur fonctionnement et à leur validation préalable [183]–[186].

Cumul de la dose

Un autre axe de recherche sous-jacent à l'adaptation de la dose est le cumul de dose. En effet, la tentation de connaître la dose effectivement délivrée durant tout le traitement,

fait immanquablement penser à accumuler la dose. Cette question est au centre de nombreux débats, et même si de prime abord elle peut paraître triviale, dans les faits elle demeure extrêmement complexe [187]. Yan et al avait proposé une méthodologie utilisant un modèle mécanique avec la méthode des éléments finis [188]. Certains auteurs, se basant sur les performances des DIR ont proposé de déformer la dose de manière similaire à la déformation des contours [189], [190]. Mais comme le souligne Schultheiss et al. [191], nous citons : « la complexité ne réside pas tant dans l'accumulation de la dose ». En effet, en suivant les voxels, il est possible de remonter à cette information. Nous citons : « La complexité viendrait plutôt dans la compréhension des mécanismes en jeu lors des traitements ». Ici il est question de la compréhension des mécanismes à l'échelle cellulaire mais aussi d'un simple point de vue biomécanique. Par exemple, la prise en compte de volumes qui apparaissent ou disparaissent n'est toujours pas maîtrisé d'un point de vue radiobiologique.

Généralisation de la méthode COR à d'autres localisations anatomiques

Nous avons réalisé ces travaux avec la prostate comme modèle d'étude, mais ils pourraient être transposés à d'autres localisations tumorales où la mobilité d'organes ou les modifications de volumes sont des enjeux majeurs. Par exemple dans d'autres localisations du bassin, en gynécologie notamment; ou en ORL où la perte de poids des patients peut être très importante dans les premières semaines et la moelle épinière cervicale peut se retrouver dans une zone de haut gradient de dose [120]; ou encore dans les localisations thoraciques...

Contrôle de qualité et IGRT

Un autre axe de recherche à envisager serait l'axe des contrôles de qualité à mettre en place dans l'optique des traitements en radiothérapie adaptative. Avec la multiplication

des examens d'imagerie, l'ajout de nouveaux plans de traitement, chaque étape du traitement se complexifie et on pourrait croire que le risque d'erreur est accru lors de la délivrance de ces plans. Cela viendrait alourdir les procédures de gestion des risques déjà coûteuses. À l'heure actuelle, d'avantage de recul est nécessaire pour communiquer à ce sujet comme le préconise Ford et al. [192], même si comme cité précédemment, cette thématique a déjà fait l'objet de communication. Yan et al. a proposé des recommandations pour un schéma général d'assurance qualité en ART, l'équipe de Zhu et al. s'est penchée sur l'évaluation de la qualité de nouveaux plans intégrés à la chaîne de traitement par l'intermédiaire des DVH des organes cibles et des OAR [69], [70], [193], [194].

Big data, data mining et IGRT

Enfin, à l'heure de *big data* et du *data mining*, des recherches pourraient permettre de définir des profils de patients de façon dynamique de manière à ajuster les paramètres de traitement à ces derniers. Dans cette perspective, des partenariats entre des groupes de recherche, des hôpitaux et autres institutions pourraient se mettre en place, afin d'échanger des données de patients dans une approche collaborative [195]. Cela permettrait d'augmenter la puissance des analyses pour en affiner leur précision avec en ligne de mire une meilleure efficacité des thérapeutiques proposées en radiothérapie.

5.3. Conclusion

La délivrance de traitement avec les techniques de radiothérapie modernes n'est envisageable que par la connaissance précise des tissus cancéreux mais aussi des tissus sains en contact avec la tumeur. L'imagerie CBCT est une technologie qui s'est imposée comme un outil d'imagerie incontournable en radiothérapie. En permettant de vérifier les positions et les volumes des différents organes les uns par rapport aux autres,

l'imagerie CBCT offre donc un support additionnel indéniable lors des traitements quotidiens permettant d'envisager pleinement la radiothérapie adaptative guidée par imagerie. La stratégie de traitement COR, fondée sur l'imagerie CBCT répond pleinement à ce mandat. Cela est d'autant plus crucial que pour la prostate, des techniques d'hypofractionnement avec des doses quotidiennes plus élevées que les fractionnements actuels commencent à émerger. La nécessité de voir ce qu'on veut traiter, irradier ce que l'on a vu et contrôler ce qu'on a traité se fera donc plus impérieuse.

Bibliographie

- [1] Statistiques Canada et Société canadienne du cancer, *Canadian cancer statistics — Canadian cancer society*. 2011.
- [2] « What are the key statistics about prostate cancer? », Société américaine du cancer, 2012.
- [3] Institut National de Veille Sanitaire, *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011*. 2011.
- [4] D. Yan, « Adaptive radiotherapy: merging principle into clinical practice », *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 20, n° 2, p. 79-83, avr. 2010.
- [5] Wikipedia, « Cancer de la prostate », *Wikipedia*. Wikipedia, 11-juill-2012.
- [6] Institut National du cancer et Ligue des Centres de Lutte Contre le Cancer, *Les traitements du cancer de la prostate, collection Guides patients Cancer info*. 2010.
- [7] ICRU, « Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons, ICRU Report 29 », International Commission on Radiological Units, ICRU, Bethesda, MD, 1978.
- [8] ICRU, « Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), ICRU Report 83 », International Commission on Radiological Units, ICRU, Bethesda, MD, 83, 2010.
- [9] J. Chavaudra et A. Bridier, « Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62 », *Cancer Radiother*, vol. 5, n° 5, p. 472 - 478, 2001.
- [10] N. G. Burnet, S. J. Thomas, K. E. Burton, et S. J. Jefferies, « Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. », *Cancer Imaging*, vol. 4, n° 2, p. 153–161, 2004.
- [11] British Institute of Radiology, *Geometric uncertainties in radiotherapy: defining the planning target volume*. London: British Institute of Radiology, 2003.
- [12] ICRU, « Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Report 62 », International Commission on Radiological Units, ICRU, Bethesda, MD, 1999.
- [13] S. Webb, R. Mould, C. Orton, J. Spaan, et J. Webster, *The Physics of Conformal Radiotherapy : Advances in Technology*, 1st éd. 1997.
- [14] M. J. Zelefsky, Z. Fuks, L. Happersett, H. J. Lee, C. C. Ling, C. M. Burman, M. Hunt, T. Wolfe, E. S. Venkatraman, A. Jackson, M. Skwarchuk, et S. A. Leibel, « Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer », *Radiother Oncol*, vol. 55, n° 3, p. 241 - 249, 2000.

- [15] M. J. Zelefsky, Z. Fuks, M. Hunt, Y. Yamada, C. Marion, C. C. Ling, H. Amols, E. S. Venkatraman, et S. A. Leibel, « High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 53, n° 5, p. 1111 - 1116, 2002.
- [16] P. Dudouet, C. Boutry, G. Mounié, I. Latorzeff, F. Thouveny, et A. Redon, « Système d'imagerie par tomographie conique de basse énergie (kV) de VarianTM : expérience de Montauban », *Cancer Radiother*, vol. 13, n° 5, p. 375 - 383, 2009.
- [17] O. Riou, P. Fenoglietto, B. Laliberté, C. Menkarios, C. Llacer Moscardo, M. H. Hay, N. Ailleres, J.-B. Dubois, X. Rebillard, et D. Azria, « Three Years of Salvage IMRT for Prostate Cancer: Results of the Montpellier Cancer Center », *ISRN Urol.*, vol. 2012, p. 7, 2012.
- [18] Y. Tao, D. Lefkopoulos, D. Ibrahima, A. Bridier, M. del pilar polizzi, P. Wibault, R. De crevoisier, R. Arriagada, et J. Bourhis, « Comparison of dose contribution to normal pelvic tissues among conventional, conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques in prostate cancer », *Acta Oncol.*, vol. 47, n° 3, p. 442-450, 2008.
- [19] A. Al-Mamgani, W. D. Heemsbergen, S. T. H. Peeters, et J. V. Lebesque, « Role of Intensity-Modulated Radiotherapy in Reducing Toxicity in Dose Escalation for Localized Prostate Cancer », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 73, n° 3, p. 685 - 691, 2009.
- [20] O. Cahlon, M. Hunt, et M. J. Zelefsky, « Intensity-Modulated Radiation Therapy: Supportive Data for Prostate Cancer », *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 18, n° 1, p. 48 - 57, 2008.
- [21] J. Staffurth, « A Review of the Clinical Evidence for Intensity-modulated Radiotherapy », *Clin Oncol*, vol. 22, n° 8, p. 643 - 657, 2010.
- [22] B. L. Jacobs, Y. Zhang, T. A. Skolarus, J. T. Wei, J. E. Montie, D. C. Miller, et B. K. Hollenbeck, « Comparative Effectiveness of External-Beam Radiation Approaches for Prostate Cancer », *Eur Urol*, n° 0, p. -, 2012.
- [23] O. Cahlon, M. J. Zelefsky, A. Shippy, H. Chan, Z. Fuks, Y. Yamada, M. Hunt, S. Greenstein, et H. Amols, « Ultra-High Dose (86.4 Gy) IMRT for Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Outcomes », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 71, n° 2, p. 330 - 337, 2008.
- [24] B. L. Jacobs, Y. Zhang, T. A. Skolarus, et B. K. Hollenbeck, « Growth of high-cost intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer raises concerns about overuse. », *Health Aff*, vol. 31, n° 4, p. 750-759, avr. 2012.
- [25] I. J. Das, « Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): Impact of ICRU-83 », présenté à AAMD Meeting 2015, 2013.
- [26] I. Chauvet, « Contrôle de qualité et mise en oeuvre d'un logiciel de planification inverse pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. »,

- [27] E. J. Hall et C.-S. Wu, « Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 56, n° 1, p. 83-88, mai 2003.
- [28] E. J. Hall, « Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 65, n° 1, p. 1-7, mai 2006.
- [29] J. D. Ruben, S. Davis, C. Evans, P. Jones, F. Gagliardi, M. Haynes, et A. Hunter, « The Effect of Intensity-Modulated Radiotherapy on Radiation-Induced Second Malignancies », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 70, n° 5, p. 1530-1536, avr. 2008.
- [30] T. Bortfeld, J. Bürkelbach, R. Boesecke, et W. Schlegel, « Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 35, n° 10, p. 1423, oct. 1990.
- [31] D. M. Shepard, M. A. Earl, X. A. Li, S. Naqvi, et C. Yu, « Direct aperture optimization: A turnkey solution for step-and-shoot IMRT », *Med. Phys.*, vol. 29, n° 6, p. 1007-1018, mai 2002.
- [32] M. Marguet, « Radiothérapie guidée par l'image: maîtrise des éléments matériels - application à l'analyse des conséquences dosimétriques dues aux variations anatomiques au cours de traitement ORL. », Thèse de physique radiologique et médicale, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2009.
- [33] S. X. Chang, T. J. Cullip, K. M. Deschesne, E. P. Miller, et J. G. Rosenman, « Compensators: An alternative IMRT delivery technique », *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 5, n° 3, oct. 2004.
- [34] A. Djordjevich, D. J. Bonham, E. M. Hussein, J. W. Andrew, et M. E. Hale, « Optimal design of radiation compensators », *Med. Phys.*, vol. 17, n° 3, p. 397-404, juin 1990.
- [35] S. B. Jiang et K. M. Ayyangar, « On compensator design for photon beam intensity-modulated conformal therapy », *Med. Phys.*, vol. 25, n° 5, p. 668-675, mai 1998.
- [36] C. X. Yu, « Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, n° 9, p. 1435, sept. 1995.
- [37] M. P. Carol, « PeacockTM: A system for planning and rotational delivery of intensity-modulated fields », *Int. J. Imaging Syst. Technol.*, vol. 6, n° 1, p. 56-61, mars 1995.
- [38] T. R. Mackie, T. Holmes, S. Swerdloff, P. Reckwerdt, J. O. Deasy, J. Yang, B. Paliwal, et T. Kinsella, « Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy », *Med. Phys.*, vol. 20, n° 6, p. 1709-1719, nov. 1993.

- [39] S. Webb, « Conformal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) delivered by robotic linac--testing IMRT to the limit? », *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, n° 7, p. 1639-1654, juill. 1999.
- [40] S. Webb, « Conformal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) delivered by robotic linac--conformality versus efficiency of dose delivery », *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, n° 7, p. 1715-1730, juill. 2000.
- [41] K. Otto, « Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc », *Med. Phys.*, vol. 35, n° 1, p. 310-317, déc. 2007.
- [42] D. Palma, E. Vollans, K. James, S. Nakano, V. Moiseenko, R. Shaffer, M. McKenzie, J. Morris, et K. Otto, « Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 72, n° 4, p. 996-1001, nov. 2008.
- [43] G. B. Fogarty, D. Ng, G. Liu, L. E. Haydu, et N. Bhandari, « Volumetric modulated arc therapy is superior to conventional intensity modulated radiotherapy - a comparison among prostate cancer patients treated in an Australian centre », *Radiat. Oncol.*, vol. 6, n° 1, p. 108, sept. 2011.
- [44] T. Bortfeld et S. Webb, « Single-Arc IMRT? », *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, n° 1, p. N9, janv. 2009.
- [45] S. Webb et D. McQuaid, « Some considerations concerning volume-modulated arc therapy: a stepping stone towards a general theory », *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, n° 14, p. 4345, juill. 2009.
- [46] K. Otto, « Letter to the Editor on "Single-Arc IMRT?" », *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, n° 8, p. L37, avr. 2009.
- [47] W. F. a. R. Verbakel, S. Senan, F. J. Lagerwaard, J. P. Cuijpers, et B. J. Slotman, « Comments on "Single-Arc IMRT?" », *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, n° 8, p. L31, avr. 2009.
- [48] D. Wolff, F. Stieler, G. Welzel, F. Lorenz, Y. Abo-Madyan, S. Mai, C. Herskind, M. Polednik, V. Steil, F. Wenz, et F. Lohr, « Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer », *Radiother. Oncol.*, vol. 93, n° 2, p. 226-233, nov. 2009.
- [49] D. Yan, F. Vicini, J. Wong, et A. Martinez, « Adaptive radiation therapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 42, n° 1, p. 123, janv. 1997.
- [50] M. Ghilezan, D. Yan, et A. Martinez, « Adaptive Radiation Therapy for Prostate Cancer », *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 20, n° 2, p. 130-137, avr. 2010.
- [51] Q. J. Wu, D. Thongphiew, Z. Wang, B. Mathayomchan, V. Chankong, S. Yoo, W. R. Lee, et F.-F. Yin, « On-line re-optimization of prostate IMRT plans for adaptive radiation therapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, n° 3, p. 673, 2008.

- [52] D. Thongphiew, Q. J. Wu, W. R. Lee, V. Chankong, S. Yoo, R. McMahon, et F. F. Yin, « Comparison of online IGRT techniques for prostate IMRT treatment: adaptive vs repositioning correction », *Med Phys*, 2009.
- [53] D. Schulze, J. Liang, D. Yan, et T. Zhang, « Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. », *Radiother Oncol*, vol. 90, n° 3, p. 367–76, 2009.
- [54] M. Ghilezan, D. Yan, J. Liang, D. Jaffray, J. Wong, et A. Martinez, « Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: How much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 60, n° 5, p. 1602 - 1610, 2004.
- [55] E. E. Ahunbay, C. Peng, S. Holmes, A. Godley, C. Lawton, et X. A. Li, « Online Adaptive Replanning Method for Prostate Radiotherapy », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 77, n° 5, p. 1561 - 1572, 2010.
- [56] X. Li, E. M. Quan, Y. Li, X. Pan, Y. Zhou, X. Wang, W. Du, R. J. Kudchadker, J. L. Johnson, D. A. Kuban, A. K. Lee, et X. Zhang, « A Fully Automated Method for CT-on-Rails-Guided Online Adaptive Planning for Prostate Cancer Intensity Modulated Radiation Therapy », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 86, n° 5, p. 835-841, août 2013.
- [57] F. Foroudi, D. Pham, A. Rolfo, M. Bressel, C. I. Tang, A. Tan, S. Turner, G. Hruby, S. Williams, D. Hayne, M. Lehman, M. Skala, C. C. Jose, K. Gogna, et T. Kron, « The outcome of a multi-centre feasibility study of online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer TROG 10.01 BOLART », *Radiother. Oncol.*, vol. 111, n° 2, p. 316-320, mai 2014.
- [58] A. Vestergaard, L. P. Muren, J. Søndergaard, U. V. Elstrøm, M. Høyer, et J. B. Petersen, « Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: a dose accumulation comparison », *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 109, n° 3, p. 457-462, déc. 2013.
- [59] H. Deutschmann, G. Kametrise, P. Steininger, P. Scherer, H. Schöller, C. Gaisberger, M. Mooslechner, B. Mitterlechner, H. Weichenberger, G. Fastner, K. Wurstbauer, S. Jeschke, R. Forstner, et F. Sedlmayer, « First Clinical Release of an Online, Adaptive, Aperture-Based Image-Guided Radiotherapy Strategy in Intensity-Modulated Radiotherapy to Correct for Inter- and Intrafractional Rotations of the Prostate », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 83, n° 5, p. 1624-1632, août 2012.
- [60] A. Qin, Y. Sun, J. Liang, et D. Yan, « Evaluation of Online/Offline Image Guidance/Adaptation Approaches for Prostate Cancer Radiation Therapy », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 91, n° 5, p. 1026-1033, avr. 2015.
- [61] J. Nijkamp, F. J. Pos, T. T. Nuver, R. de Jong, P. Remeijer, J.-J. Sonke, et J. V. Lebesque, « Adaptive Radiotherapy for Prostate Cancer Using Kilovoltage Cone-

Beam Computed Tomography: First Clinical Results », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, n° 1, p. 75-82, janv. 2008.

- [62] J. Löf, B. K. Lind, et A. Brahme, « An adaptive control algorithm for optimization of intensity modulated radiotherapy considering uncertainties in beam profiles, patient set-up and internal organ motion », *Phys. Med. Biol.*, vol. 43, n° 6, p. 1605-1628, juin 1998.
- [63] Y. Lei et Q. Wu, « A hybrid strategy of offline adaptive planning and online image guidance for prostate cancer radiotherapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, n° 8, p. 2221, 2010.
- [64] W. Liu, J. Qian, S. L. Hancock, L. Xing, et G. Luxton, « Clinical development of a failure detection-based online repositioning strategy for prostate IMRT? Experiments, simulation, and dosimetry study », *Med Phys*, vol. 37, n° 10, p. 5287-5297, 2010.
- [65] M. S. Hoogeman, M. van Herk, J. de Bois, et J. V. Lebesque, « Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer », *Radiother. Oncol.*, vol. 74, n° 2, p. 177-185, févr. 2005.
- [66] H. Liu et Q. Wu, « A “rolling average” multiple adaptive planning method to compensate for target volume changes in image-guided radiotherapy of prostate cancer », *J. Appl. Clin. Med. Phys. Am. Coll. Med. Phys.*, vol. 13, n° 1, p. 3697, 2012.
- [67] T. T. Nuver, M. S. Hoogeman, P. Remeijer, M. van Herk, et J. V. Lebesque, « An Adaptive Off-Line Procedure for Radiotherapy of Prostate Cancer », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 67, n° 5, p. 1559 - 1567, 2007.
- [68] S. Gill, D. Pham, K. Dang, M. Bressel, T. Kron, S. Siva, P. K. Tran, K. H. Tai, et F. Foroudi, « Plan of the day selection for online image-guided adaptive post-prostatectomy radiotherapy », *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 107, n° 2, p. 165-170, mai 2013.
- [69] D. Yan, « Developing Quality Assurance Processes for Image-Guided Adaptive Radiation Therapy », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 71, n° 1, p. S28-S32, mai 2008.
- [70] X. Zhu, Y. Ge, T. Li, D. Thongphiew, F.-F. Yin, et Q. J. Wu, « A planning quality evaluation tool for prostate adaptive IMRT based on machine learning », *Med. Phys.*, vol. 38, n° 2, p. 719-726, févr. 2011.
- [71] G. Delpon, S. Chiavassa, S. Supiot, C. Boutry, J. Darréon, J. Desrousseaux, F. Lafay, A. Leysalle, et R. de Crevoisier, « État des lieux des dispositifs et des pratiques de radiothérapie guidée par l'image en France en 2015 », *Cancer/Radiothérapie*.
- [72] R. de Crevoisier, S. L. Tucker, L. Dong, R. Mohan, R. Cheung, J. D. Cox, et D. A. Kuban, « Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 62, n° 4, p. 965 - 973, 2005.

- [73] M. Azad, « Etude d'un modèle biomécanique des mouvements et déformations des organes pelviens et intégration dans le processus du traitement en radiothérapie externe pour le cancer de la prostate. », Thèse de physique radiologique et médicale, Institut National polytechnique de Lorraine, 2011.
- [74] M. B. Boubaker, M. Haboussi, J.-F. Ganghoffer, et P. Aletti, « Finite element simulation of interactions between pelvic organs: Predictive model of the prostate motion in the context of radiotherapy », *J Biomech*, vol. 42, n° 12, p. 1862 - 1868, 2009.
- [75] K. G. A. Gilhuijs, A. A. H. El-Gayed, M. van Herk, et R. E. Vijlbrief, « An algorithm for automatic analysis of portal images: clinical evaluation for prostate treatments », *Radiother Oncol*, vol. 29, n° 2, p. 261 - 268, 1993.
- [76] Y. Lin, T. Liu, W. Yang, X. Yang, et M. K. Khan, « The Non-Gaussian Nature of Prostate Motion Based on Real-Time Intrafraction Tracking », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 87, n° 2, p. 363-369, oct. 2013.
- [77] X. Artignan, M. Rastkhah, J. Balosso, P. Fournieret, O. Gilliot, et M. Bolla, « Quantification des mouvements prostatiques lors de l'irradiation prostatique », *Cancer Radiother*, vol. 10, n° 6-7, p. 381 - 387, 2006.
- [78] S. Mangar, J. Coffey, H. McNair, V. N. Hansen, S. Sohaib, R. Huddart, C. Parker, A. Horwich, et D. Dearnaley, « Prostate Radiotherapy: Evaluating the Effect of Bladder and Rectal Changes on Prostate Movement-A CT Study. », *Trends Med. Res.*, vol. 1, p. 55 - 65, 2006.
- [79] M. van Herk, A. Bruce, A. P. G. Kroes, T. Shouman, A. Touw, et J. V. Lebesque, « Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 33, n° 5, p. 1311 - 1320, 1995.
- [80] S. Aubin, L. Beaulieu, S. Pouliot, J. Pouliot, R. Roy, L.-M. Girouard, N. Martel-Brisson, E. Vigneault, et J. Laverdiere, « Robustness and precision of an automatic marker detection algorithm for online prostate daily targeting using a standard V-EPID », *Med Phys*, vol. 30, n° 7, p. 1825-1832, 2003.
- [81] J.-F. Aubry, L. Beaulieu, L.-M. Girouard, S. Aubin, D. Tremblay, J. Laverdiere, et E. Vigneault, « Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 60, n° 1, p. 30 - 39, 2004.
- [82] J. Pouliot, M. Aubin, K. M. Langen, Y.-M. Liu, B. Pickett, K. Shinohara, et M. Roach, « (Non)-migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 56, n° 3, p. 862-866, 2003.
- [83] C. Fiorino, N. D. Muzio, S. Broggi, C. Cozzarini, E. Maggiulli, F. Alongi, R. Valdagni, F. Fazio, et R. Calandrino, « Evidence of Limited Motion of the

Prostate by Carefully Emptying the Rectum as Assessed by Daily MVCT Image Guidance with Helical Tomotherapy », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 71, n° 2, p. 611 - 617, 2008.

- [84] B. S. Teh, W.-Y. Mai, B. M. Uhl, M. E. Augspurger, W. H. G. III, H. H. Lu, S. Y. Woo, L. S. Carpenter, J. K. Chiu, et E. B. Butler, « Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose–volume analysis », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 49, n° 3, p. 705 - 712, 2001.
- [85] J. E. McGary, B. S. Teh, et W. Grant, « Assessing Prostate, Bladder and Rectal doses during Image Guided Radiation Therapy-Need for Plan Adaptation? », *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 3, n° 3, p. 6-11, 2002.
- [86] A. Lee, « Effectiveness of Rectal Balloon as an Internal Immobilization Device for Proton Therapy of Prostate Cancer », in *Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) 47th Conference, 2008*, 2008.
- [87] R. Ben-Yosef, A. Paz, Y. Levy, S. Alani, Y. Muncher, S. Shohat, A. Domb, et B. Corn, « A novel device for protecting rectum during prostate cancer irradiation: in vivo data on a large mammal model », *J. Urol.*, vol. 181, n° 3, p. 1401-1406, mars 2009.
- [88] C. Melchert, E. Gez, G. Bohlen, G. Scarzello, I. Koziol, M. Anscher, S. Cytron, A. Paz, T. Torre, M. Bassignani, F. D. Moro, D. Jocham, R. B. Yosef, B. W. Corn, et G. Kovacs, « Interstitial biodegradable balloon for reduced rectal dose during prostate radiotherapy: Results of a virtual planning investigation based on the pre- and post-implant imaging data of an international multicenter study », *Radiother Oncol*, vol. 106, n° 2, p. 210 - 214, 2013.
- [89] P. J. Prada, H. Gonzalez, C. Menéndez, A. Llana, J. Fernandez, E. Santamarta, et P. P. Ricarte, « Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients », *Brachytherapy*, vol. 8, n° 2, p. 210 - 217, 2009.
- [90] P. Kupelian et J. L. Meyer, « Image-guided, adaptive radiotherapy of prostate cancer: toward new standards of radiotherapy practice », J. L. Meyer, Éd. Karger, 2011, p. 344-368.
- [91] P. Kupelian, T. Willoughby, A. Mahadevan, T. Djemil, G. Weinstein, S. Jani, C. Enke, T. Solberg, N. Flores, D. Liu, D. Beyer, et L. Levine, « Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 67, n° 4, p. 1088-1098, mars 2007.
- [92] A. P. Shah, P. A. Kupelian, T. R. Willoughby, K. M. Langen, et S. L. Meeks, « An evaluation of intrafraction motion of the prostate in the prone and supine positions using electromagnetic tracking », *Radiother. Oncol.*, vol. 99, n° 1, p. 37-43, avr. 2011.

- [93] L. Keros, V. Bernier, P. Aletti, V. Marchesi, D. Wolf, et A. Noel, « Qualitative estimation of pelvic organ interactions and their consequences on prostate motion: Study on a deceased person », *Med Phys*, vol. 33, n° 6, p. 1902-1910, 2006.
- [94] P. Remeijer, « Geometrical Uncertainties in Radiotherapy », in *Radiotherapy and Brachytherapy*, Y. Lemoigne et A. Caner, Éd. Springer Netherlands, 2009, p. 135-140.
- [95] J. Bijhold, J. V. Lebesque, A. A. Hart, et R. E. Vijlbrief, « Maximizing setup accuracy using portal images as applied to a conformal boost technique for prostatic cancer », *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 24, n° 4, p. 261-271, août 1992.
- [96] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch, et J. V. Lebesque, « The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 47, n° 4, p. 1121-1135, juill. 2000.
- [97] X. Juan-Senabre, J. Lopez-Tarjuelo, A. Conde-Moreno, A. Santos-Serra, A. Sanchez-Iglesias, J. Quiras-Higueras, N. de Marco Blancas, S. Calzada-Feliu, et C. Ferrer-Albiach, « Uncertainties and CTV to PTV margins quantitative assessment using cone-beam CT technique in clinical application for prostate, and head and neck irradiation tumours », *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 13, n° 11, p. 819-825, 2011.
- [98] K. C. Bylund, J. E. Bayouth, M. C. Smith, A. C. Hass, S. K. Bhatia, et J. M. Buatti, « Analysis of Interfraction Prostate Motion Using Megavoltage Cone Beam Computed Tomography », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 72, n° 3, p. 949 - 956, 2008.
- [99] D. Sevillano Martínez, F. García Vicente, et A. Zapatero Laborda, « Estudio del empleo de semillas de oro en la verificación del tratamiento de cáncer de próstata », *Rev. Física Médica*, vol. 9, p. 105-112, 2008.
- [100] G. J. Meijer, J. de Klerk, K. Bzdusek, H. A. van den Berg, R. Janssen, M. R. Kaus, P. Rodrigus, et P.-P. van der Toorn, « What CTV-to-PTV Margins Should Be Applied for Prostate Irradiation? Four-Dimensional Quantitative Assessment Using Model-Based Deformable Image Registration Techniques », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 72, n° 5, p. 1416 - 1425, 2008.
- [101] L. A. Dawson, K. Mah, E. Franssen, et G. Morton, « Target position variability throughout prostate radiotherapy », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 42, n° 5, p. 1155-1161, déc. 1998.
- [102] P. R. Poulsen, L. P. Muren, et M. Høyer, « Residual set-up errors and margins in on-line image-guided prostate localization in radiotherapy », *Radiother. Oncol.*, vol. 85, n° 2, p. 201-206, nov. 2007.
- [103] L. Pérez-Romasanta, E. Lozano-Martin, J. Velasco-Jiménez, F. Mendicote-Leon, M. Sanz-Martin, J. Torres-Donaire, C. Carrascosa-Fernandez, J. Zapata-Jimenez, J. Arjona-Gutierrez, et A. Gil-Agudo, « CTV to PTV margins for prostate

- irradiation. Three-dimensional quantitative assessment of interfraction uncertainties using portal imaging and serial CT scans », *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 11, n° 9, p. 615-621, 2009.
- [104] C. Beltran, M. G. Herman, et B. J. Davis, « Planning Target Margin Calculations for Prostate Radiotherapy Based on Intrafraction and Interfraction Motion Using Four Localization Methods », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 70, n° 1, p. 289 - 295, 2008.
- [105] D. W. Litzenberg, J. M. Balter, S. W. Hadley, H. M. Sandler, T. R. Willoughby, P. A. Kupelian, et L. Levine, « Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 65, n° 2, p. 548-553, juin 2006.
- [106] ICRU, « Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50 », International Commission on Radiological Units, ICRU, Bethesda, MD, 1993.
- [107] D. Jaffray, « Cone-Beam CT Primer, IGRT Course », nov-2007.
- [108] O. Morin, A. Gillis, J. Chen, M. Aubin, M. K. Bucci, M. R. III, et J. Pouliot, « Megavoltage cone-beam CT: System description and clinical applications », *Med Dosim*, vol. 31, n° 1, p. 51 - 61, 2006.
- [109] O. Morin, J. Chen, M. Aubin, A. Gillis, J.-F. Aubry, S. Bose, H. Chen, M. Descovich, P. Xia, et J. Pouliot, « Dose calculation using megavoltage cone-beam CT », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 67, n° 4, p. 1201 - 1210, 2007.
- [110] L. A. Feldkamp, L. C. Davis, et J. W. Kress, « Practical cone-beam algorithm », *J Opt Soc Am A*, vol. 1, n° 6, p. 612–619, juin 1984.
- [111] P. S. Cho, R. H. Johnson, et T. W. Griffint, « Cone-beam CT for radiotherapy applications », *Phys Med Biol*, vol. 40, n° 11, p. 1863-1883, 1995.
- [112] D. A. Jaffray, J. H. Siewerdsen, J. W. Wong, et A. A. Martinez, « Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 53, n° 5, p. 1337 - 1349, 2002.
- [113] U. Oelfke, T. Tücking, S. Nill, A. Seeber, B. Hesse, P. Huber, et C. Thilmann, « Linac-integrated kV-cone beam CT: Technical features and first applications », *Med. Dosim.*, vol. 31, n° 1, p. 62 - 70, 2006.
- [114] D. A. Jaffray et J. H. Siewerdsen, « Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager: Initial performance characterization », *Med Phys*, vol. 27, n° 6, p. 1311-1323, 2000.
- [115] N. Wen, H. Guan, R. Hammoud, D. Pradhan, T. Nurushev, S. Li, et B. Movsas, « Dose delivered from Varian's CBCT to patients receiving IMRT for prostate cancer », *Phys Med Biol*, vol. 52, n° 8, p. 2267, 2007.
- [116] J. Hatton, B. McCurdy, et P. B. Greer, « Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose

- calculation accuracy for adaptive radiation therapy », *Phys Med Biol*, vol. 54, n° 15, p. N329, 2009.
- [117] Y. Rong, J. Smilowitz, D. Tewatia, W. A. Tomé, et B. Paliwal, « Dose Calculation on KV Cone Beam CT Images: An Investigation of the Hu-Density Conversion Stability and Dose Accuracy Using the Site-Specific Calibration », *Med Dosim*, vol. 35, n° 3, p. 195 - 207, 2010.
 - [118] S. F. Petit, W. J. C. van Elmpt, S. M. J. J. G. Nijsten, P. Lambin, et A. L. A. J. Dekker, « Calibration of megavoltage cone-beam CT for radiotherapy dose calculations: Correction of cupping artifacts and conversion of CT numbers to electron density », *Med Phys*, vol. 35, n° 3, p. 849-865, 2008.
 - [119] A. K. Hunter et W. D. McDavid, « Characterization and correction of cupping effect artefacts in cone beam CT », *Dento Maxillo Facial Radiol.*, vol. 41, n° 3, p. 217-223, mars 2012.
 - [120] S. Huger, « Adaptation interactive d'un traitement de radiothérapie par imagerie volumique : Développement et validation d'outils pour sa mise en oeuvre en routine clinique », Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, Université de Lorraine, 2013.
 - [121] J. Chen, O. Morin, M. Aubin, M. Bucci, C. Chuang, et J. Pouliot, « Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT », *Br. J. Radiol.*, vol. 79, n° 1, p. S87-98, 2006.
 - [122] L. Spies, M. Ebert, B. A. Groh, B. M. Hesse, et T. Bortfeld, « Correction of scatter in megavoltage cone-beam CT », *Phys Med Biol*, vol. 46, n° 3, p. 821, 2001.
 - [123] G. Jarry, S. A. Graham, D. J. Moseley, D. J. Jaffray, J. H. Siewerdsen, et F. Verhaegen, « Characterization of scattered radiation in kV CBCT images using Monte Carlo simulations », *Med. Phys.*, vol. 33, n° 11, p. 4320-4329, nov. 2006.
 - [124] E. G. A. Aird, « Second cancer risk, concomitant exposures and IRMER(2000) », *Br. J. Radiol.*, vol. 77, n° 924, p. 983-985, déc. 2004.
 - [125] M. J. Murphy, J. Balter, S. Balter, J. Jose A. BenComo, I. J. Das, S. B. Jiang, C.-M. Ma, G. H. Olivera, R. F. Rodebaugh, K. J. Ruchala, H. Shirato, et F.-F. Yin, « The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75 », *Med Phys*, vol. 34, n° 10, p. 4041-4063, 2007.
 - [126] M. K. Islam, T. G. Purdie, B. D. Norrlinger, H. Alasti, D. J. Moseley, M. B. Sharpe, J. H. Siewerdsen, et D. A. Jaffray, « Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy », *Med Phys*, vol. 33, n° 6, p. 1573-1582, 2006.
 - [127] D. E. Hyer et D. E. Hintenlang, « Estimation of organ doses from kilovoltage cone-beam CT imaging used during radiotherapy patient position verification », *Med. Phys.*, vol. 37, n° 9, p. 4620-4626, août 2010.

- [128] A. Amer, T. Marchant, J. Sykes, J. Czajka, et C. Moore, « Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system », *Br. J. Radiol.*, vol. 80, n° 954, p. 476-482, juin 2007.
- [129] R. Fahrig, R. Dixon, T. Payne, R. L. Morin, A. Ganguly, et N. Strobel, « Dose and image quality for a cone-beam C-arm CT system », *Med Phys*, vol. 33, n° 12, p. 4541-4550, 2006.
- [130] E. K. Osei, B. Schaly, A. Fleck, P. Charland, et R. Barnett, « Dose assessment from an online kilovoltage imaging system in radiation therapy », *J. Radiol. Prot.*, vol. 29, n° 1, p. 37, mars 2009.
- [131] W. Y. Song, S. Kamath, S. Ozawa, S. A. Ani, A. Chvetsov, N. Bhandare, J. R. Palta, C. Liu, et J. G. Li, « A dose comparison study between XVI® and OBI® CBCT systems », *Med Phys*, vol. 35, n° 2, p. 480-486, 2008.
- [132] M. W. K. Kan, L. H. T. Leung, W. Wong, et N. Lam, « Radiation Dose From Cone Beam Computed Tomography for Image-Guided Radiation Therapy », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 70, n° 1, p. 272 - 279, 2008.
- [133] Varian Medical Systems, « Dose in CBCT - OBI Advanced Imaging On-Board Imager kV imaging system version 1.4 and 1.5 », in *On-Board Imager Physicist Operations*, 2012.
- [134] The International Commission on Radiological Protection, « ICRP-60, Recommendations on Radiation Protection », Oxford 1991.
- [135] S. Mori, M. Endo, K. Nishizawa, T. Tsunoo, T. Aoyama, H. Fujiwara, et K. Murase, « Enlarged longitudinal dose profiles in cone-beam CT and the need for modified dosimetry », *Med. Phys.*, vol. 32, n° 4, p. 1061-1069, avr. 2005.
- [136] R. L. Dixon et A. C. Ballard, « Experimental validation of a versatile system of CT dosimetry using a conventional ion chamber: Beyond CTDI100 », *Med. Phys.*, vol. 34, n° 8, p. 3399-3413, août 2007.
- [137] P. Alaei, G. Ding, et H. Guan, « Inclusion of the dose from kilovoltage cone beam CT in the radiation therapy treatment plans », *Med. Phys.*, vol. 37, n° 1, p. 244-248, janv. 2010.
- [138] P. Alaei et E. Spezi, « Commissioning kilovoltage cone-beam CT beams in a radiation therapy treatment planning system », *J. Appl. Clin. Med. Phys. Am. Coll. Med. Phys.*, vol. 13, n° 6, p. 3971, 2012.
- [139] P. Alaei, E. Spezi, et M. Reynolds, « Dose calculation and treatment plan optimization including imaging dose from kilovoltage cone beam computed tomography », *Acta Oncol.*, vol. 53, n° 6, p. 839-844, janv. 2014.
- [140] A. Isambert, I. H. Ferreira, A. Bossi, A. Beaudré, L. E. Nicula, et D. Lefkopoulos, « Dose délivrée au patient lors de l'acquisition d'images par tomographie conique de haute énergie », *Cancer Radiother*, vol. 13, n° 5, p. 358 - 364, 2009.

- [141] M. Miften, O. Gayou, B. Reitz, R. Fuhrer, B. Leicher, et D. S. Parda, « IMRT planning and delivery incorporating daily dose from mega-voltage cone-beam computed tomography imaging », *Med Phys*, vol. 34, n° 10, p. 3760-3767, 2007.
- [142] G. E. Hanks, W. R. Lee, A. L. Hanlon, M. Hunt, E. Kaplan, B. E. Epstein, B. Movsas, et T. E. Schultheiss, « Conformal technique dose escalation for prostate cancer: Biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen ≥ 10 ng/ml », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 35, n° 5, p. 861 - 868, 1996.
- [143] G. E. Hanks, T. E. Schultheiss, A. L. Hanlon, M. Hunt, W. R. Lee, B. E. Epstein, et L. R. Coia, « Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: Report of a dose escalation study », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 37, n° 3, p. 543 - 550, 1997.
- [144] G. E. Hanks, A. L. Hanlon, T. E. Schultheiss, W. H. Pinover, B. Movsas, B. E. Epstein, et M. A. Hunt, « Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 41, n° 3, p. 501 - 510, 1998.
- [145] M. J. Zelefsky, S. A. Leibel, S. Kelson, et Z. Fuks, « Impact of radiation dose on achieving nadir PSA levels after 3-dimensional conformal radiotherapy for patients with localized prostate cancer », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 36, n° 1, Supplement 1, p. 196 -, 1996.
- [146] M. J. Zelefsky, S. A. Leibel, P. B. Gaudin, G. J. Kutcher, N. E. Fleshner, E. S. Venkatraman, V. E. Reuter, W. R. Fair, C. C. Ling, et Z. Fuks, « Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 41, n° 3, p. 491 - 500, 1998.
- [147] M. J. Zelefsky, D. Crean, G. S. Mageras, O. Lyass, L. Happersett, C. C. Ling, S. A. Leibel, Z. Fuks, S. Bull, H. M. Kooy, M. van Herk, et G. J. Kutcher, « Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy », *Radiother Oncol*, vol. 50, n° 2, p. 225 - 234, 1999.
- [148] A. Nederveen, J. Lagendijk, et P. Hofman, « Detection of fiducial gold markers for automatic on-line megavoltage position verification using a marker extraction kernel (MEK) », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 47, n° 5, p. 1435 - 1442, 2000.
- [149] H. Alasti, C. Catton, N. Middlemiss, G. Ottewell, L. Green, et P. Warde, « Portal imaging for evaluation of daily on-line set up errors and off-line organ motion for radiotherapy of carcinoma of prostate », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 42, n° 1, Supplement 1, p. 293 -, 1998.
- [150] J. Wu, T. Haycocks, H. Alasti, G. Ottewell, N. Middlemiss, M. Abdoell, P. Warde, A. Toi, et C. Catton, « Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers », *Radiother Oncol*, vol. 61, n° 2, p. 127 - 133, 2001.

- [151] D. Litzenberg, L. A. Dawson, H. Sandler, M. G. Sanda, D. L. McShan, R. K. T. Haken, K. L. Lam, K. K. Brock, et J. M. Balter, « Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 52, n° 3, p. 699 - 703, 2002.
- [152] D. J. Little, L. Dong, L. B. Levy, A. Chandra, et D. A. Kuban, « Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 56, n° 5, p. 1218 - 1224, 2003.
- [153] C. Hua, D. M. Lovelock, G. S. Mageras, M. S. Katz, J. Mechalakos, E. P. Lief, T. Hollister, W. R. Lutz, M. J. Zelefsky, et C. C. Ling, « Development of a semi-automatic alignment tool for accelerated localization of the prostate », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 55, n° 3, p. 811–824, mars 2003.
- [154] J. M. Schallenkamp, M. G. Herman, J. J. Kruse, et T. M. Pisansky, « Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 63, n° 3, p. 800 - 811, 2005.
- [155] D. A. Kuban, L. Dong, R. Cheung, E. Strom, et R. D. Crevoisier, « Ultrasound-Based Localization », *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 15, n° 3, p. 180 - 191, 2005.
- [156] S. Naudy, K. Peignaux, J.-P. Brenier, G. Créhange, A. Arnaud, G. Truc, F. Bidault, et P. Maingon, « Mise en oeuvre de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité guidée par échographie transabdominale », *Cancer Radiother*, vol. 10, n° 6-7, p. 388 - 393, 2006.
- [157] E. Vigneault, J. Pouliot, J. Laverdiere, J. Roy, et M. Dorion, « Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: A clinical study », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 37, n° 1, p. 205 - 212, 1997.
- [158] L. Beaulieu, L.-M. Girouard, S. Aubin, J.-F. Aubry, L. Brouard, L. Roy-Lacroix, J. Dumont, D. Tremblay, J. Laverdiere, et E. Vigneault, « Performing daily prostate targeting with a standard V-EPID and an automated radio-opaque marker detection algorithm », *Radiother Oncol*, vol. 73, n° 1, p. 61 - 64, 2004.
- [159] R. K. T. Haken, J. D. Forman, D. K. Heimbürger, A. Gerhardsson, D. L. McShan, C. Perez-Tamayo, S. L. Schoeppe, et A. S. Lichter, « Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 20, n° 6, p. 1317 - 1324, 1991.
- [160] W. D. Heemsbergen, M. S. Hoogeman, M. G. Witte, S. T. H. Peeters, L. Incrocci, et J. V. Lebesque, « Increased Risk of Biochemical and Clinical Failure for Prostate Patients with a Large Rectum at Radiotherapy Planning: Results from the Dutch Trial of 68 GY Versus 78 Gy », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 67, n° 5, p. 1418 - 1424, 2007.
- [161] L. Xing, B. Thorndyke, E. Schreiber, Y. Yang, T.-F. Li, G.-Y. Kim, G. Luxton, et A. Koong, « Overview of image-guided radiation therapy », *Med Dosim*, vol. 31, n° 2, p. 91 - 112, 2006.

- [162] G. X. Ding, D. M. Duggan, et C. W. Coffey, « Accurate patient dosimetry of kilovoltage cone-beam CT in radiation therapy », *Med Phys*, vol. 35, n° 3, p. 1135-1144, 2008.
- [163] H. Guan et H. Dong, « Dose calculation accuracy using cone-beam CT (CBCT) for pelvic adaptive radiotherapy », *Phys Med Biol*, vol. 54, n° 20, p. 6239, 2009.
- [164] N. Octave, C. Boutry, P. Dudouet, L. Gingras, I. Berry, et L. Beaulieu, « Continuous Offline Replanning, a New Adaptive IGRT Technique with Daily Cone Beam CT », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 78, n° 3, Supplement, p. S742 -, 2010.
- [165] J. Löf et H. Reh binder, « Inverse planning optimization with RayOptimizer® in Pinnacle3® », RaySearch Laboratories AB, Philips Medical Systems, 2002.
- [166] A. Niemierko, « Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose », *Med Phys*, vol. 24, n° 1, p. 103-110, 1997.
- [167] A. X. Li, J. Z. Wang, P. A. Jursinic, C. A. Lawton, et D. Wang, « Dosimetric advantages of IMRT simultaneous integrated boost for high-risk prostate cancer », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 61, n° 4, p. 1251 - 1257, 2005.
- [168] A. X. Li, J. Z. Wang, R. D. Stewart, S. J. Dibiase, D. Wang, et C. A. Lawton, « Designing equivalent treatment regimens for prostate radiotherapy based on equivalent uniform dose », *Br. J. Radiol.*, vol. 81, n° 961, p. 59-68, 2008.
- [169] J. Z. Wang et X. A. Li, « Evaluation of external beam radiotherapy and brachytherapy for localized prostate cancer using equivalent uniform dose », *Med Phys*, vol. 30, n° 1, p. 34-40, 2003.
- [170] Y. Liao, M. Joiner, Y. Huang, et J. Burmeister, « Hypofractionation: What Does It Mean for Prostate Cancer Treatment? », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 76, n° 1, p. 260 - 268, 2010.
- [171] M. Friedman, « The Use of Ranks to Avoid the Assumption of Normality Implicit in the Analysis of Variance », *J Am Stat Assoc*, vol. 32, n° 200, p. pp. 675-701, 1937.
- [172] Wikipedia, « Bonferroni correction », *Wikipedia*. 25-juin-2012.
- [173] T. Li, D. Thongphiew, X. Zhu, W. R. Lee, Z. Vujaskovic, F.-F. Yin, et Q. J. Wu, « Adaptive prostate IGRT combining online re-optimization and re-positioning: a feasibility study. », *Phys Med Biol*, vol. 56, n° 5, p. 1243-58, 2011.
- [174] Z. Gao, D. Wilkins, L. Eapen, C. Morash, Y. Wassef, et L. Gerig, « A study of prostate delineation referenced against a gold standard created from the visible human data », *Radiother Oncol*, vol. 85, n° 2, p. 239 - 246, 2007.
- [175] P. W. McLaughlin, C. Evans, M. Feng, et V. Narayana, « Radiographic and Anatomic Basis for Prostate Contouring Errors and Methods to Improve Prostate

- Contouring Accuracy », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 76, n° 2, p. 369 - 378, 2010.
- [176] N. Hardcastle, W. Tome, D. Cannon, C. Brouwer, P. Wittendorp, N. Dogan, M. Guckenberger, S. Allaire, Y. Mallya, P. Kumar, M. Oechsner, A. Richter, S. Song, M. Myers, B. Polat, et K. Bzdusek, « A multi-institution evaluation of deformable image registration algorithms for automatic organ delineation in adaptive head and neck radiotherapy », *Radiat. Oncol.*, vol. 7, n° 1, p. 90, 2012.
- [177] Raystation Laboratories, « Scripting in RayStation, White paper, © RaySearch Laboratories AB, Sveavägen 25, SE-111 34 Stockholm, SWEDEN ».
- [178] J. R. Olsen, C. E. Noel, K. Baker, L. Santanam, J. M. Michalski, et P. J. Parikh, « Practical Method of Adaptive Radiotherapy for Prostate Cancer Using Real-Time Electromagnetic Tracking », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, n° 0, p. -, 2011.
- [179] A. Sawant, R. L. Smith, R. B. Venkat, L. Santanam, B. Cho, P. Poulsen, H. Cattell, L. J. Newell, P. Parikh, et P. J. Keall, « Toward Submillimeter Accuracy in the Management of Intrafraction Motion: The Integration of Real-Time Internal Position Monitoring and Multileaf Collimator Target Tracking », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 74, n° 2, p. 575-582, juin 2009.
- [180] H. M. Sandler, P.-Y. Liu, R. L. Dunn, D. C. Khan, S. E. Tropper, M. G. Sanda, et C. A. Mantz, « Reduction in Patient-reported Acute Morbidity in Prostate Cancer Patients Treated With 81-Gy Intensity-modulated Radiotherapy Using Reduced Planning Target Volume Margins and Electromagnetic Tracking: Assessing the Impact of Margin Reduction Study », *Urology*, vol. 75, n° 5, p. 1004-1008, mai 2010.
- [181] C. A. Mantz, E. Fernandez, I. Zucker, et S. Harrison, « A Phase II Trial of Real-time Target Tracking SBRT for Low-Risk Prostate Cancer Utilizing the Calypso 4D Localization System: Patient Reported Health-related Quality of Life and Toxicity Outcomes », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 78, n° 3, p. S57-S58, nov. 2010.
- [182] S. H. Park, Y. Gao, Y. Shi, et D. Shen, « Interactive prostate segmentation using atlas-guided semi-supervised learning and adaptive feature selection », *Med. Phys.*, vol. 41, n° 11, p. 111715, nov. 2014.
- [183] A. Sotiras, C. Davatzikos, et N. Paragios, « Deformable medical image registration: a survey », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 32, n° 7, p. 1153-1190, juill. 2013.
- [184] H. Wang, A. S. Garden, L. Zhang, X. Wei, A. Ahamad, D. A. Kuban, R. Komaki, J. O'Daniel, Y. Zhang, R. Mohan, et L. Dong, « Performance Evaluation of Automatic Anatomy Segmentation Algorithm on Repeat or Four-Dimensional Computed Tomography Images Using Deformable Image Registration Method », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 72, n° 1, p. 210-219, sept. 2008.
- [185] D. P. Huyskens, P. Maingon, L. Vanuytsel, V. Remouchamps, T. Roques, B. Dubray, B. Haas, P. Kunz, T. Coradi, R. Bühlman, R. Reddick, A. V. Esch, et E. Salamon, « A qualitative and a quantitative analysis of an auto-segmentation

- module for prostate cancer », *Radiother. Oncol.*, vol. 90, n° 3, p. 337-345, mars 2009.
- [186] S. S. Samant, J. Xia, P. Muyan-Özçelik, et J. D. Owens, « High performance computing for deformable image registration: Towards a new paradigm in adaptive radiotherapy », *Med. Phys.*, vol. 35, n° 8, p. 3546-3553, août 2008.
 - [187] D. A. Jaffray, P. E. Lindsay, K. K. Brock, J. O. Deasy, et W. A. Tome, « Accurate Accumulation of Dose for Improved Understanding of Radiation Effects in Normal Tissue », *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.*, vol. 76, n° 3, p. S135-S139, mars 2010.
 - [188] D. Yan, D. A. Jaffray, et J. W. Wong, « A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ », *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 44, n° 3, p. 665 - 675, 1999.
 - [189] U. J. Yeo, M. L. Taylor, L. Dunn, T. Kron, R. L. Smith, et R. D. Franich, « A novel methodology for 3D deformable dosimetry », *Med. Phys.*, vol. 39, n° 4, p. 2203-2213, avr. 2012.
 - [190] U. J. Yeo, M. L. Taylor, J. R. Supple, R. L. Smith, L. Dunn, T. Kron, et R. D. Franich, « Is it sensible to "deform" dose? 3D experimental validation of dose-warping », *Med Phys*, vol. 39, n° 8, p. 5065-5072, 2012.
 - [191] T. E. Schultheiss, W. A. Tome, et C. G. Orton, « It is not appropriate to "deform" dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy », *Med Phys*, vol. 39, n° 11, p. 6531-6533, 2012.
 - [192] E. C. Ford, S. Terezakis, A. Souranis, K. Harris, H. Gay, et S. Mutic, « Quality control quantification (QCQ): a tool to measure the value of quality control checks in radiation oncology », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 84, n° 3, p. e263-269, nov. 2012.
 - [193] B. Wu, F. Ricchetti, G. Sanguineti, M. Kazhdan, P. Simari, M. Chuang, R. Taylor, R. Jacques, et T. McNutt, « Patient geometry-driven information retrieval for IMRT treatment plan quality control », *Med. Phys.*, vol. 36, n° 12, p. 5497-5505, déc. 2009.
 - [194] A. Pella, R. Cambria, M. Riboldi, B. A. Jerezek-Fossa, C. Fodor, D. Zerini, A. E. Torshabi, F. Cattani, C. Garibaldi, G. Pedroli, G. Baroni, et R. Orecchia, « Use of machine learning methods for prediction of acute toxicity in organs at risk following prostate radiotherapy », *Med. Phys.*, vol. 38, n° 6, p. 2859-2867, juin 2011.
 - [195] T. Skripcak, C. Belka, W. Bosch, C. Brink, T. Brunner, V. Budach, D. Büttner, J. Debus, A. Dekker, C. Grau, S. Gulliford, C. Hurkmans, U. Just, M. Krause, P. Lambin, J. A. Langendijk, R. Lewensohn, A. Lühr, P. Maingon, M. Masucci, M. Niyazi, P. Poortmans, M. Simon, H. Schmidberger, E. Spezi, M. Stuschke, V. Valentini, M. Verheij, G. Whitfield, B. Zackrisson, D. Zips, et M. Baumann, « Creating a data exchange strategy for radiotherapy research: towards federated

databases and anonymised public datasets », *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 113, n° 3, p. 303-309, déc. 2014.

Annexes

Annexe A: Détermination pratique de l'erreur de positionnement systématique et aléatoire en utilisant l'imagerie CBCT

Cette méthode est une adaptation de la procédure présentée par Greener dans l'ouvrage édité par le British Institute of Radiology [11].

i	Nombre d'images.
p	Nombre de patients.
d_{CBCT}	Distance mesurée sur image CBCT.
n_p	Nombre d'images prises pour le patient p .
N	Nombre total d'images dans l'étude.
P	Nombre total de patients pour lesquels des images ont été acquises
m_p	Déviatiion moyenne du paramètre donné pour le patient p sur toutes les images acquises n_p .
$m_{overall}$	Erreur moyenne sur la population pour le paramètre mesuré. C'est l'erreur moyenne de positionnement.
$\sigma_{inter,p}$	Déviatiion standard (DS) de l'erreur de positionnement aléatoire inter-fraction pour le patient p et pour une direction donnée.
σ_{set-up}	Déviatiion standard de l'erreur de positionnement aléatoire pour tous les patients et pour une direction donnée.
Σ_{set-up}	Déviatiion standard de l'erreur de positionnement systématique pour tous les patients et pour une direction donnée.

(1) Erreur moyenne pour le patient p :

$$m_p = \frac{1}{n_p} \sum_{i=1, n_p} (d_{CBCT,i}) \quad (A.1)$$

(2) Variation inter-fraction pour le patient p :

$$\sigma_{inter,p} = \sqrt{\frac{1}{n_p - 1} \sum_{i=1, n_p} (d_{CBCT,i} - m_p)^2} \quad (A.2)$$

(3) Erreur systématique globale pour tous les P patients de l'étude :

$$m_{overall} = \frac{1}{N} \sum_{p=1, P} n_p \times m_p \quad (A.3)$$

L'équation ci-dessus est pondérée selon le nombre d'images portales acquises par patient. Si le même nombre d'images est acquis pour chaque patient ou s'il est nécessaire de pondérer selon chaque patient, alors la moyenne générale se simplifie en:

$$m_{overall} = \frac{1}{P} \sum_{p=1, P} m_p \quad (A.4)$$

(4) Largeur d'écart-type pour la distribution des erreurs aléatoires:

$$\sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{1}{N - P} \sum_{p=1, P} \sigma_{inter,p}^2 (n_p - 1)} \quad (A.5)$$

N.B. $\sigma_{inter,p}$ peut être remplacé dans l'équation ci-dessus en utilisant l'équation (A.2).

(5) Erreur de positionnement systématique:

$$\Sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{P}{N(P-1)} \sum_{p=1, P} n_p (m_p - m_{overall})^2} \quad (A.6)$$

Si le nombre d'images acquises par patient (n_p) est le même pour tous les patients ou si les différences dans n_p ne sont pas considérées alors l'équation (A.6) se simplifie comme suit:

$$\Sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{1}{P-1} \sum_{p=1,P} (m_p - m_{overall})^2} \quad (A.7)$$

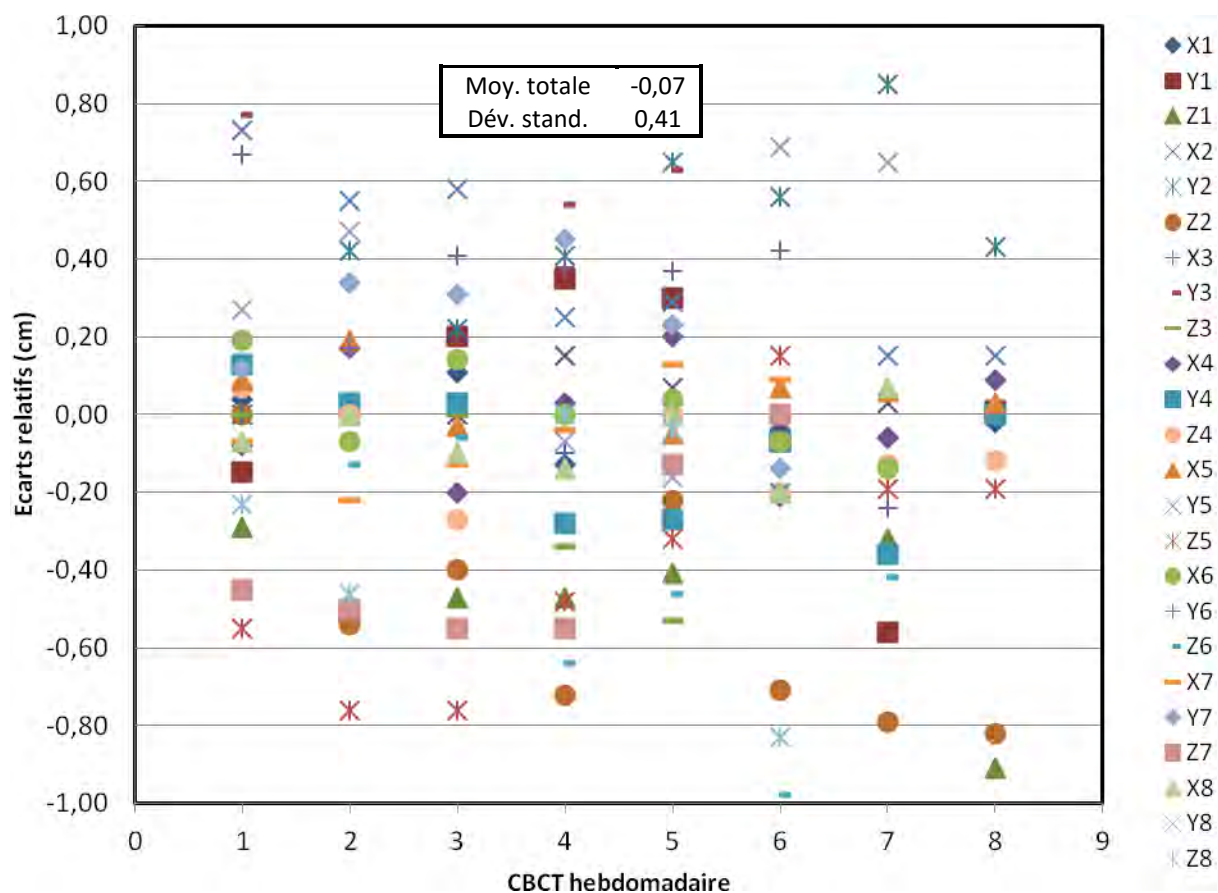
(6) Erreur systématique totale :

À cause de la lente variation au cours du temps de l'erreur de transfert, l'analyse ci-dessus ne tient pas compte de la déviation standard de l'erreur de transfert, $\Sigma_{transfer}$.

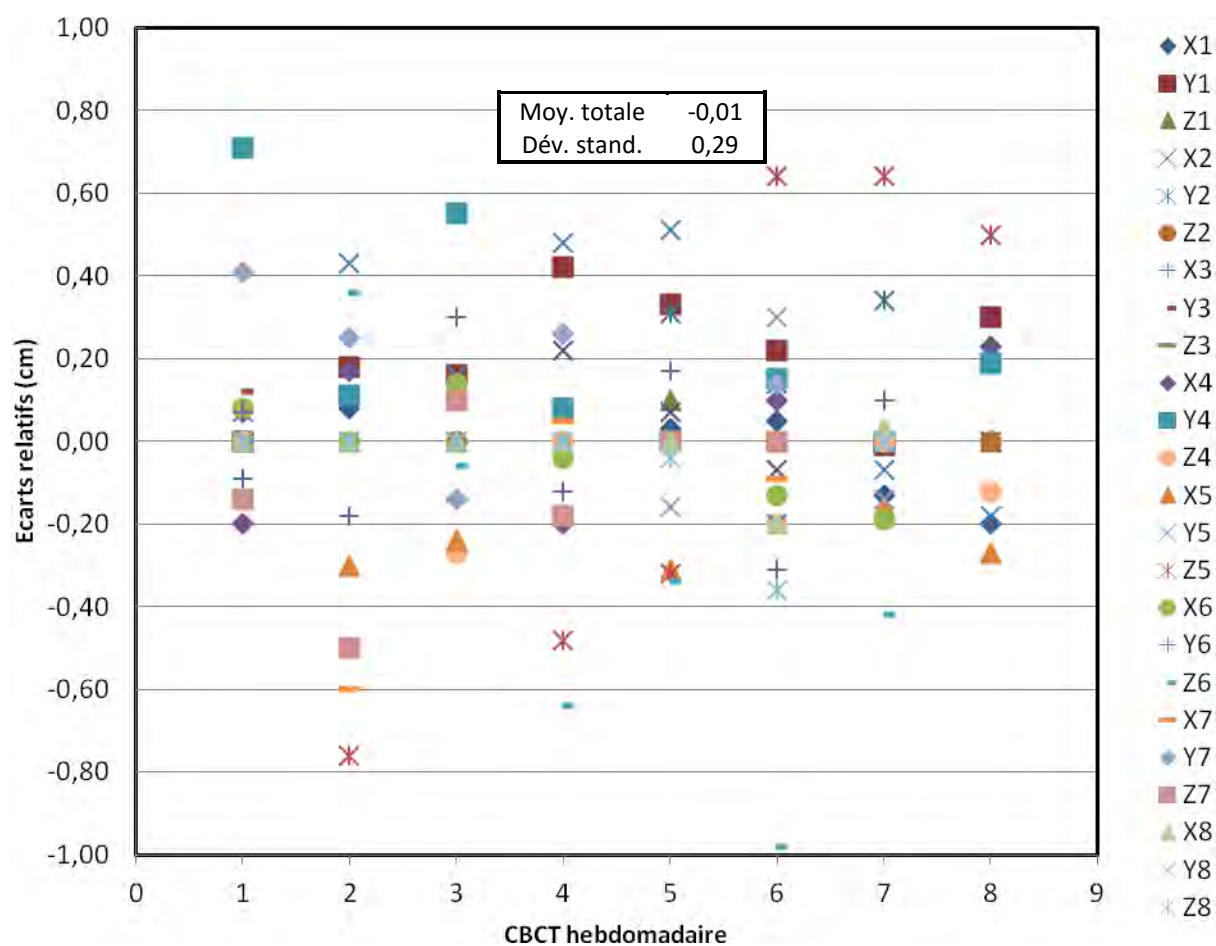
(7) Variation intra-fraction :

Si de multiples images sont acquises durant la fraction de traitement, une erreur de positionnement intra-fraction peut être calculée et propagée sur l'ensemble des images des différentes fractions et pour différents patients afin d'obtenir σ_{set-up} .

Annexe B : Détails de l'étude comparative de la fusion sur tissus osseux vs la fusion sur tissus mous



B.1 - Comparaison des résultats des fusions réalisées avec grains d'or (MM) et des fusions réalisées sur marqueurs osseux (TO)



B.2 - Comparaison des résultats des fusions réalisées avec grains d'or (MM) et des fusions réalisées sur tissus mous (TM)

Annexe C: Présentations orales et Posters

Présentations orales

- 1) Évaluation de la précision du repositionnement 3D d'un système de radiothérapie guidée par imagerie avec des marqueurs fiduciaires, journée de l'école doctorale GEET, 11 mars 2010, Toulouse, France.
- 2) A novel and efficient offline approach to replanning using daily CBCT imaging, congrès annuel de l'Organisation Canadienne des Physiciens Médicaux, 16-19 Juin 2010, Ottawa, Canada.
- 3) COR, une nouvelle technique de radiothérapie adaptative utilisant l'imagerie CBCT et la replannification offline, congrès annuel de la Société Française de Radiothérapie Oncologique, 6-8 Octobre 2010, Paris, France.
- 4) Faisabilité d'une technique d'IGRT adaptative avec imagerie CBCT : étude multi observateur de la sélection du plan de traitement, Journée de l'Association Québécoise des Physiciens Médicaux Cliniques, Mars 2011, Montréal, Canada.
- 5) Automatic process for daily treatment plan selection with a new online/offline adaptive IGRT technique using daily Cone Beam CT, American Society for Radiation Oncology 54th annual meeting, 28-31 Octobre, 2012, Boston, USA

Posters

1) Phantom-based evaluation of the precision of the repositioning process of an Image Guided Radiation Therapy system using fiducial markers

World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering September 7 - 12, 2009 Munich, Germany

Phantom based evaluation of the precision of the repositioning process of an Image Guided Radiation Therapy system using fiducial markers

Nadia Octave^{1,2,3,4}, Luc Beaulieu^{1,2,3} and Isabelle Berry⁴.

1. Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Canada.
2. Cancer Research Center, Université Laval, Québec, Canada.
3. Department of Physics, Engineering Physics and Optics, Université Laval, Québec, Canada.
4. Department of Nuclear Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, Toulouse, France.



Nadia Octave, M.Sc. Medical physicist
Centre Hospitalier Universitaire de Québec
Département de Radio-Oncologie
11 Côte du Palais
Québec (Québec), G1R 2J6, Canada
Phone : +1 418 525-4444 ext. 16720
Fax : +1 418 691-5268
E-mail : nadiaoctave@hotmail.com
URL : http://physmed.fsg.ulaval.ca

INTRODUCTION

In radiation therapy, Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) represents a major step in the treatment delivery process, in such a way that, it allows for accurate repositioning of the patient throughout the duration of treatment, and it also gives access to volumetric anatomical information with the Cone Beam CT (CBCT) of the patient in treatment position.

CBCT enables us to simultaneously see, treat and control anatomical volumes on the treatment couch.

The aim of this study is to evaluate the precision of the repositioning ability of an IGRT system using a phantom with fiducial markers.

MATERIALS AND METHODS

The imaging system used is the On-Board Imager (OBI), offered by Varian on a linear accelerator. During this study, a plastic phantom (the Marker Block Phantom) is placed as surrogate of the patient, on the treatment couch. It contains 5 radio opaque fiducial markers providing a way to make rigid registration with CT images.



Fig 1 - Varian Linear accelerator with OBI system



Fig 2 - Image of the 3D/3D fusion module showing the radio opaque markers

On the OBI system, the repositioning process, with the 3D modality, takes different steps :

- Phantom positioning on the table,
- CBCT acquisition,
- Rigid registration of CBCT with the CT,
- Shifts providing,
- Shifts application on the treatment couch.

We propose a methodology to obtain the standard deviation (SD) of the last 3 steps of the process to see how they interact with one another, to give the residual total error.

Numerous acquisitions are conducted in different configurations, from simply detecting the markers on the same acquisition to performing the global process. In the latter, the phantom is shifted on the 3 axes with displacements of 10, 20, 50, -50, and -20 mm from the isocenter and scanned with the OBI system, the shifts obtained from the registration are applied on the couch.

Measurements of the displacements of the couch were conducted and compared with the expected known values.

RESULTS

The discrepancies between the known values, the shifts provided by the software and the measurements of the table displacements, give 2 data sets. One gives the fusion error provided by the software, and the other, the error due to the table positioning linked to mechanical uncertainties.

A third component complete the total error of the system; it is the detection reproducibility of the markers, obtained by detecting the markers several times on the same acquisition.

The quadratic combination of the SD for each steps give the SD for the overall repositioning process, as follow:

$$\sigma_{Tot} = \sqrt{\sigma_{Mk}^2 + \sigma_{Tab}^2 + \sigma_{Soft}^2}$$

σ_{Tot} : overall SD of the CBCT repositioning process
 σ_{Mk} : SD of the markers detection
 σ_{Tab} : SD for the table repositioning ability
 σ_{Soft} : SD of the software shifts reproducibility

The SD for the detection reproducibility of the markers is 0.45, 0.85 and 0.51 mm in the x, y and z axis respectively. The SD for the reproducibility of the system on a range of tested displacements was 0.57, 0.57 and 0.51 mm in the x, y and z axis respectively. The SD for repositioning ability of the table was evaluated to 0.88, 0.72 and 0.56 mm in the 3 axes, which lead to a global SD for the overall repositioning process with the OBI system of : 1.14 , 1.34 and 0.91 mm respectively for the x, y and z axis.

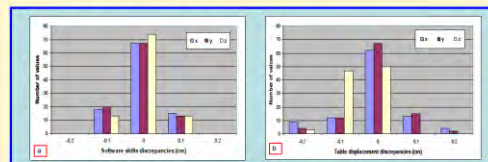


Fig 3 - Distribution in the 3 axes of the differences between: a) the software and reference values, b) for the applied table displacements and known values.

In Fig.3 the difference in the distributions of the residual errors between the software and test values (Fig. 3a), and the table displacements and known values (Fig. 3b) are showed. The tails of distributions are wider in b) compared to a). This is mainly due to mechanical uncertainties. Thus, the measurement of displacements using the fiducial markers with the provided software results in better accuracy than the table can actually reached.

CONCLUSIONS

A methodology to accurately characterized the OBI system is proposed and implemented in the clinic. The results are in good agreement with the current literature found for IGRT machines. This excludes any patient intra fractional or inter fractional motion or distortion. It constitutes the base precision of the system.


ACKNOWLEDGEMENTS

This work was financially supported by :

- the Conseil Régional de la Martinique through the Fond Européen à la Recherche,
- Varian Medical Systems France,
- the Fond d'aide à la cotutelle from the University Paul Sabatier.



2) La Radiothérapie Adaptative et Guidée par Imagerie avec la technologie CBCT, Doctoriales Transfrontalières, Octobre 18-24, 2009, Palma de Majorque, Espagne.



UNIVERSITÉ LAVAL

La Radiothérapie Adaptative et Guidée par Imagerie avec la Technologie Cone Beam Computed Tomography

Nadia OCTAVE^{1,3*}, Christine BOUTRY², Pierre DUTHIL¹, Isabelle BERRY¹, Luc Beaulieu³



Université Paul Sabatier TOULOUSE III

1. CHU Toulouse Rangueil : Service de Biophysique et Médecine Nucléaire, Avenue Poulhès, TSA 50032, Toulouse cedex 9 ;
2. Groupe Oncorad Garonne, Clinique du Pont de Chaumes, Montauban;
3. Hôtel-Dieu Québec : Service de Radio-Oncologie -14, Côte du Palais, G1V 2X5, Québec, QC, Canada;
*nadia.octave.1@ulaval.ca



Fig.1 – Schéma général de la prise en charge du patient entre la consultation et la mise en traitement

Introduction

Parmi les stratégies thérapeutiques de lutte contre le cancer actuellement disponibles, la radiothérapie dont le but est d'irradier des tissus tumoraux tout en épargnant le maximum de tissus sains, occupe une place essentielle. L'introduction de l'imagerie tridimensionnelle Cone Beam CT (3D CBCT) à chaque séance de traitement constitue un tournant majeur dans la prise en charge des patients et soulève des questions quant à l'intégration en routine clinique de ces nouvelles technologies.

Problématique

Nous savons que le taux de guérison des cancers est directement lié à la précision du traitement, laquelle est influencée par les mouvements internes des organes (modifications des volumes cibles, péristaltisme) et externes du patient (mouvements de repositionnement). De nouveaux accélérateurs équipés de système d'imagerie embarquée permettent, à travers des applications logicielles, de quantifier ces modifications de volume, le jour du traitement et en position de traitement.

→ Comment utiliser l'information donnée par la technologie CBCT en routine clinique pour mieux traiter les patients en adaptant les traitements aux modifications de volumes ?

Matériels

- Accélérateurs linéaires d'électrons : Modèles Clinac de la marque Varian, équipés du système On-Board Imager® avec option CBCT
- Population de patients : Porteurs d'adénocarcinomes prostatiques
- Plateforme logicielle multimodalité Artiview® de la société Aquilab

Stratégies explorées



Fig.3 – A: Accélérateur linéaire d'électrons Varian avec OBI®
– B: Copie d'écran du logiciel de fusion et de repositionnement automatique

Adaptation de la dose à l'anatomie du patient, au jour le jour, par l'information volumétrique de l'imagerie 3D.

➢ Processus rapide, fiable, intégré, simple d'application en routine clinique ?

➢ 2 stratégies envisagées :

- **On-line** : Utilisation d'une série de balistiques de traitement tenant compte des modifications de volumes rectum / prostate → Traitement du patient avec la balistique correspondant à l'anatomie du jour
→ Question : quel est le nombre optimal de plans ?
- **Off-line** : Utilisation d'une balistique unique optimisée établie à partir d'une étude rétrospective des traitements déjà réalisés
→ Question : Quel est le nombre de patients optimum pour que cette étude soit significative ?

But : Adapter quotidiennement le traitement du patient à ses volumes anatomiques tout en préservant sécurité et qualité, sans recourir à des calculs complexes.

Références

-O. Morin, J. Chen, M. Aubin, and al., "Dose calculation using megavoltage cone-beam CT" Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 1201-1210, (2007)
-M. Broderick, G. Menezes, M. Leech, M. Coffey, R. Appleyard, "A comparison of kilovoltage and megavoltage cone beam CT in radiotherapy" J. Radiotherapy in Practice, 6, 173-178, (2007)
-E. A. White, J. Cho, K. A. Vallis, M. Sharpe, and al., "Cone-beam computed tomography guidance for set up of patients receiving partial breast irradiation", Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 68:547-554, (2007)







3) Continuous Offline Replanning, a New Adaptive IGRT Technique with Daily Cone Beam CT, American Society for Radiation Oncology 52nd annual meeting, 31 Octobre - 4 Novembre, 2010, San Diego, USA

Continuous Offline Replanning, A New Adaptive IGRT Technique with Daily Cone Beam CT

Nadia Octave¹, Christine Boutry², Philippe Dudouet², Luc Gingras¹, Isabelle Berry³ and Luc Beaulieu¹

¹ Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Canada.
² Department of Physics, Engineering Physics and Optics, Université Laval, Québec, Canada.
³ Groupe Oncorad – Clinique du Pont de Chaume, Montauban, France.
⁴ Department of Nuclear Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, Toulouse, France.



INTRODUCTION

Target accuracy in treatment delivery for prostate cancer still remains a challenging issue among the radiotherapy community. Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) with Cone Beam CT (CBCT) gives a solution for daily control of target volumes and offers repositioning options.

Rectum and bladder are the principal Organs At Risk (OAR) when treating prostate cancer. We know that (1) prostate motion occurs throughout the entire course of treatment as shown on figure 1; (2) rectum volume in the irradiated region impacts on tumor control probability; (3) treatment accelerator with CBCT imaging capability enables organ location and deformation measurements while the patient is still on the treatment couch.

We aim to present an original retrospective study using CBCT images in different treatment correction strategies for replanning.

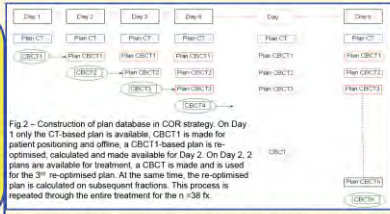


Fig 2 – Construction of plan database in COR strategy. On Day 1 only the CT-based plan is available. CBCT1 is made for patient positioning and offline, a CBCT1-based plan is re-optimized, calculated and made available for Day 2. On Day 2, 2 plans are available for treatment, a CBCT is made and is used for the 3rd re-optimized plan. At the same time, the re-optimized plan is calculated on subsequent fractions. This process is repeated through the entire treatment for the n > 38 fx.

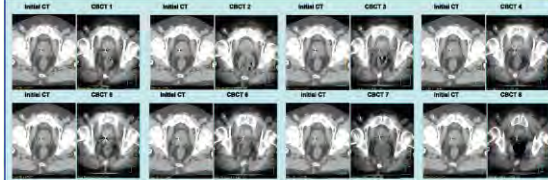


Fig 1 – Time comparison of rectal volumes for the same patient on transverse slices for 8 different CBCT on the left the CT exam, on the right the CBCT exam. The anatomical configurations on the CBCT are very different from the initial CT anatomy.

We found, for this particular patient, that dose coverage was excellent for the optimal strategy, with an average of 99.95%, with the classical strategy only 14/38 fx would pass ranging from 94.83 to 100%, in the COR strategy dose coverage ranged from 95.31 to 100% for 35/38 fx, a significant improvement. Figure 3 shows the evolution of dose coverage in time. The goal was always to be above 95% for the PTV and the closest to 100% for the CTV.

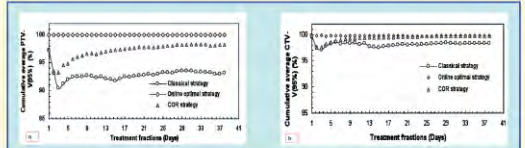


Fig 3 – Comparison between the 3 strategies. a) for the average cumulative PTV, b) for the average cumulative CTV.

MATERIALS AND METHODS

For each fraction (fx) of a prostate treatment of 76Gy (n=38 fx), daily kV CBCT dataset done with a Varian On-Board Imager™ was used for: (1) patient repositioning based on soft tissue manual match; (2) generating an optimized 7-beam IMRT plan which was also calculated on every subsequent fx. This allows building a pool of plans containing a large number of anatomical geometries in terms of bladder and rectum fillings and their relative positions. The plans were calculated on Pinnacle³.

Three different strategies were elaborated and tested: (1) the "classical strategy" is a translation only correction strategy where the patient is entirely treated with the unique initial CT-based plan; (2) the "optimal strategy" where the patient is treated with an online newly optimized plan based on the CBCT of the day; (3) the "Continuous Offline Replanning" (COR) strategy uses a pool of pregenerated plans calculated on previous CBCTs as shown on figure 2.

For PTV, the goal was easily achieved for the optimal strategy, obtained only after 4 fractions for the COR strategy and never obtained for the classical strategy. For the CTV, COR strategy offers a similar solution as the optimal strategy.

Results for the OAR, particularly the rectum were consistent. We also found that a subset of 8 plans were sufficient to obtain these results and 6/8 of these plans were chosen in the first two weeks of treatment.

RESULTS

A simulated treatment sequence of 38 fractions was generated; 741 plans were calculated for the presented case. The criterion used each simulated day, for the selection of the treatment plan, was the highest volume of PTV receiving 95% of the prescribed dose (PTV-V (95%)). This volume was calculated for all available plans on that day's CBCT.

CONCLUSION

This study opens a new approach of treating patients with an offline strategy never tested before. The COR strategy with daily CBCT images offers dose adaptation to volume with a minimum effort on the current clinical workflow and the recommended quality control protocols.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was financially supported by :

- Conseil Régional de la Martinique through the Fond Européen à la Recherche,
- Varian Medical Systems France,
- Fond d'aide à la cotutelle from the University Paul Sabatier.

- 4) Assessment of different approaches of treatment plan selection in a multiple plan adaptive IGRT strategy , American Association of Physicists in Medicine – Canadian Organization of Physicist in Medicine, joint annual meeting, 31 Juillet - 4 Août, 2011, Vancouver, Canada

Assessment of different approaches of treatment plan selection in a multiple plan adaptive IGRT strategy

INTRODUCTION

In our clinic, a new technique called Continuous Offline Replanning (COR) was developed. COR is a multiple plan adaptive IGRT strategy where patient treatment plan of the day is selected from a pool of offline previously calculated plans based on the patient repositioning CBCT images. The aim of this work is to assess the treatment plan selection in clinical routine.

MATERIALS AND METHODS

In COR, for a treatment of n fractions, on day i , the patient is treated with a plan selected from a pool of P_1, P_2, \dots, P_{n-1} plans. COR feasibility was previously assessed with a selection criterion based on best PTV dose coverage. The selected treatment plan had the highest PTV volume receiving 95% of the prescription dose. In this work, a treatment sequence with $n=19$ fractions representing half of an IMRT treatment of 76 Gy, was simulated and, with the COR strategy, different selection methods based on numerical analysis on data extracted from the plans (named later as COR_PTV95, COR_CF) or on qualitative human selection (COR_H) were investigated. For each approach, PTV coverage, and multi objective cost function values were analyzed. The same objectives recipe was applied for each offline optimization plan generation.

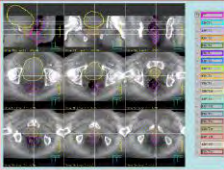


Fig.1 – Screenshot of TPS system for treatment plan selection in COR_H method. On the right, are displayed the corresponding datasets.

Comparisons were made with: (1) a standard IGRT only strategy (IGRT_0) where only patient 3D position translations were corrected for based on soft tissue matching, and (2) a hypothetical optimal online replanning (IGRT_Opt) where the treatment plan is re-optimized daily on the CBCT data set before treatment. In COR_H, 10 operators (3 RT technologists and 7 RT physicists) were asked to select the most appropriate plan available from a screen display (see fig.1) prioritizing geometrical fit of prostate, rectum and bladder contours on the CBCT images. Dose constraints for the rectum and bladder were V65Gy < 25%, and V65Gy < 40%, respectively.

RESULTS

Cumulative average values of PTV V95 for patient A are represented for the different methods (fig.2). Values range from 92.9 to 95.5% for COR_H; 93.2 to 97.7 % for COR_PTV95; 92.7 to 93.2% for IGRT_0 and 99.9 to 100% for IGRT_Opt, which ranks the IGRT_Opt as the best treatment option and the COR_PTV95 option as the second best option. Human visual assessment of contours only is not sufficient to reach good PTV coverage but is still better than the no dose correction strategy.

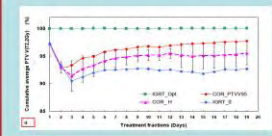





Fig.2 – Cumulative average PTV (receiving 72.2Gy) in a, and evolution of average cost function in b, for the different methods, for patient A (error bars are 2 standard deviations).

Nadia Octave¹, Christine Boutry², Louis Archambault¹, Luc Gingras¹, Isabelle Berry² and Luc Beaulieu¹.

1. Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Canada.
 Department of Physics, Engineering Physics and Optics, Université Laval, Québec, Canada.
 Evaluative Cancer Research Center, Université Laval, Québec, Canada.
 2. Groupe Oncorad – Clinique du Port de Chaume, Montauban, France.
 3. Department of Nuclear Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, Toulouse, France.

Nadia Octave, M.Sc. Medical physicist
 Centre Hospitalier Universitaire de Québec
 Département de Radio-Oncologie
 11 Côte du Palais
 Québec (Québec), G1R 2J6, Canada

Phone : +1 418 525-4444 ext. 16720
 Fax : +1 418 591-5268
 E-mail : nadia.octave.1@ulaval.ca
 URL : http://physmed.hq.ulaval.ca

Values of the multi-objective cost function (the lower the value, the better) are consistent with the results obtained with PTV coverage plan selection, and were in the range of 0.71 to 2.62; 0.36 to 2.40; 1.74 to 2.69 and 0.014 to 0.021 respectively for COR_H, COR_CF, IGRT_0 and IGRT_Opt. The COR_CF method was well correlated with the choice based on PTV coverage only and might even be more globally efficient since it also accounts for the rectum and bladder objectives. The DVH values for rectum and bladder were acceptable in regards of dose tolerance for these organs at risk.

Operators were asked to choose preferentially among the first 10 contour sets to evaluate whether that number of sets would represent the diversity of anatomical configurations routinely seen in the clinic during the treatment. They succeeded for 17 out of 19 fractions. This shows that the size of the offline optimized plan pool can efficiently be reduced in order to simplify plan production, selection and storage.

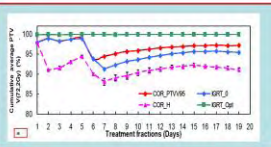


Fig.3 – Cumulative average PTV (receiving 72.2Gy) in a, and evolution of average cost function in b, for the different methods, for patient B (error bars are 2 standard deviations).

For Patient B (fig.3), the same behaviour as for patient A is reproduced when the cost function method is chosen: the human selection still remains better than a no-correction strategy. However, there is a discrepancy when values of the PTV coverage are plotted: visual assessment, for this particular patient did worse than the no-correction strategy. Operators could choose among the 10 first plans in average for 17 plans out of 19.




CONCLUSION

For adaptive prostate cancer IGRT approaches with multiple offline optimized plans, a numerical dosimetric selection process of the daily treatment plan based either on target dose coverage or the multi-objective cost function value appear to be superior to human operator visual selection. Other numerical plan selection criteria based on geometric or image similarity measurements will also have to be evaluated in order to minimize processing time for the whole plan selection procedure.

ACKNOWLEDGEMENTS

Presentation of this work was financially supported by :

- /ELIÉS
- Université Paul Sabatier, Toulouse (France)
- NSERC Grant # 262105

AUTHOR : Nadia Octave Elie-dit-cosaque

TITLE : Adaptive and image-guided radiation therapy with Cone-Beam CT: a prostate treatment perspective

PHD SUPERVISOR : Pr Isabelle Berry

DEFENCE LOCATION AND DATE : Paris, September 28th 2015

Abstract

Imaging is now fully integrated in the radiation therapy process. With on-board CBCT systems, tomography imaging allows not only patient positioning but also treatment planning adaptation with patient anatomy modifications, throughout the entire treatment. This is called adaptive radiation therapy, and is the main subject of this PhD thesis. During this work, we measured the repositioning accuracy of the system used. We also developed a treatment strategy using daily CBCT images and a personalized plan database to adapt treatment plan to patient anatomy. We found a way to select the daily treatment plan that shows superiority over operator selection. Then we also quantified the additional dose delivered while using this technique and the impact with regards to the risks added to patients. As a conclusion, with CBCT imaging, radiation therapy has entered an era where one can see what need to be treated, can treat what has been seen and can control what has been treated.

Key-words: IGRT, CBCT, adaptive radiation therapy, prostate cancer

AUTEUR : Nadia Octave Elie-dit-cosaque

TITRE : La radiothérapie adaptative et guidée par imagerie avec la technologie Cone-Beam CT : mise en œuvre en vue du traitement de la prostate

DIRECTRICE DE THESE : Pr Isabelle Berry

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Paris, le 28 Septembre 2015

Résumé

L'imagerie est maintenant partie intégrante des traitements de radiothérapie. Avec la technologie CBCT embarquée sur les appareils de traitement, l'imagerie tomographique permet non seulement de repositionner fidèlement le patient tout au long de son traitement mais aussi d'adapter la planification initiale aux modifications quotidiennes de volume. C'est la radiothérapie adaptative, objet des travaux de cette thèse. Nous avons établi les limites techniques de précision de repositionnement des équipements utilisés. Ensuite, à partir des acquisitions CBCT quotidiennes de patients traités pour la prostate, nous avons élaboré une stratégie de traitement basée sur une banque de plans personnalisés. Nous avons mis au point une méthode semi-automatique de sélection du plan de traitement du jour qui a montré une efficacité supérieure à la sélection par des opérateurs expérimentés. Enfin, nous avons quantifié les doses additionnelles à la dose thérapeutique associées à l'utilisation quotidienne de l'imagerie CBCT. En conclusion, on peut dire qu'avec l'imagerie CBCT embarquée, on peut voir ce que l'on veut traiter, irradier ce que l'on a vu et contrôler ce qu'on a traité.

Mots-clés : IGRT, Imagerie CBCT, radiothérapie adaptative, cancer de la prostate

Discipline : Radiophysique et Imagerie médicale

Unité de recherche : INSERM 825, CHU de Toulouse, Pavillon Baudot, Place Baylac,
31059 Toulouse cedex 9